

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N° 329

CUTIS LAXA ET ELASTOLYSE DIFFUSE
(Revue générale à propos de trois observations)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 24 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Myriam KIRKORIAN née LYON

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 22 Septembre 1950

à POITIERS (Vienne)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0007

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N°

CUTIS LAXA ET ELASTOLYSE DIFFUSE
(Revue générale à propos de trois observations)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 24 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Myriam KIRKORIAN née LYON

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 22 Septembre 1950

à POITIERS (Vienne)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

• MEDICINE •

M. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - V

CUTIS LAXA ET ELASTOLYSE DIFFUSE

(Revue générale à propos de trois observations)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Myriam KIRKORIAN née LYON

Docteur en Médecine 25 ans

née le 22 Septembre 1955

à POITIERS (Vienne)

Président honoraire : M. le Professeur J. BOIDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S. M. Albert MILLON, prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon .. M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques Melle le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er Cycle :

Anatomie : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

Histologie-Embryologie-Cytogénétique-Biologie : Monsieur le Professeur Christian GIROD

Chimie-Biochimie-Structurale : Monsieur le Docteur Claude NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Biochimie Médicale : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

Mathématiques - Statistiques : Monsieur le Professeur Jean SITE

Physiologie : Monsieur le Docteur Michel PELLET, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé

Physique - Biophysique : Monsieur le Professeur Michel BERGER

Psychologie Médicale : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

Sciences Sociales et Economie Médicale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

Anatomie Pathologique : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI

Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

Cancérologie : Madame le Docteur CHEIX

Cardiologie : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE

Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Cardiaque : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Digestive : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

Chirurgie Infantile : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse - Orthopédique :

Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES

Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Vasculaire : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

Dermatologie : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie et Nutrition : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE, Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : Monsieur le Docteur Louis DESCOS, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

Gynécologie : Monsieur le Professeur Yves ROCHET

Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

Hématologie : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

Hémobiologie : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : Monsieur le Docteur JeanClaude MONIER, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : Monsieur Maurice GIROUD, Professeur Agrégé du Val de Grâce



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur G. MOULIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur J. BRUNE

A mes parents,

Cette Thèse leur est dédiée

A ma famille

A mes amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. MOULIN

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur J. BRUNE

Nous remercions

Madame le Professeur St. JABLONSKA

Pour l'observation qu'elle a bien voulu
nous communiquer

Madame C. DUMONTEL

(Laboratoire de microscopie électronique du
Professeur GIROD)

Pour sa disponibilité

CHAPITRE 1

DEFINITION - INTRODUCTION

La Cutis Laxa constitue une entité clinique particulièrement évocatrice. Elle désigne un état de flaccidité nettement pathologique du tégument survenu avant la vieillesse, donnant au visage et au corps un aspect de sénilité précoce. La peau, de couleur et d'épaisseur normales, est trop large pour les zones qu'elle recouvre. Elle forme des plis flasques retombant sur les plans profonds, mais elle a perdu toute élasticité et après traction ne revient que lentement à sa position initiale. Cet état peut être limité à un territoire localisé, unique : il s'agit le plus souvent d'une lésion symptomatique d'une neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, que nous excluons de la question, car la cutis laxa n'y représente qu'un épiphénomène. Quand cet état est étendu à la totalité ou à une grande partie du tégument, il s'agit de cutis laxa généralisée. Celle-ci peut être congénitale ou acquise. Dans les deux cas, il peut exister des manifestations pathologiques viscérales associées, intéressant le poumon surtout, le système cardio-vasculaire et le tube digestif, qui relèvent du même processus pathologique que les modifications cutanées. Dans ces cas, le terme d'Elastolyse Diffuse semble plus approprié pour désigner cette maladie.

Le cadre nosologique de cette affection est resté longtemps flou du fait de la confusion avec le syndrome d'EHLERS-DANLOS, et de l'historique qui nous montre qu'elle a souffert de nombreuses synonymies (chalazodermie, chalodermie, dermatochalasis, dermatolysis, dermatomégalie, cutis pendula, cutis laxa, géromorphisme cutané, loose skin).

CHAPITRE 2

HISTORIQUE

ALIBERT en 1832 (2) a créé le terme de Dermatolysis pour décrire le berger des environs de Gisors qui semblait atteint d'une cutis laxa localisée symptomatique d'une neurofibromatose. La première cutis laxa généralisée apparemment idiopathique semble avoir été décrite par GRAF en 1836 (53) à l'occasion de quatre cas familiaux. SOUQUES et CHARCOT (130) ont publié sous le nom de Géromorphisme Cutané, un cas de cutis laxa survenu après une éruption papuleuse fébrile chez une fillette de onze ans. VON KETLY en 1901 (73) a décrit des modifications cutanées de l'abdomen et des seins chez une jeune fille de dix huit ans, qu'il appelle Chalodermie. En 1947, sous le terme de Chalazodermie, CARNEY (20) rapporte une observation de cutis laxa acquise avec cystocèle grave et entrevoit la possibilité d'une maladie diffuse du tissu élastique. C'est en 1954 que CHRISTIAENS (23) décrit le premier cas d'élastolyse diffuse véritable chez un nouveau-né décédé d'emphysème pulmonaire congénital. Le terme d'Elastolyse Primaire est introduit dans la littérature en 1960 par MARSHALL (87). En 1965, GOLTZ (51) attire l'attention sur les manifestations viscérales et suggère le nom d'Elastolyse Diffuse.

Les travaux actuels sont consacrés au remembrement des dystrophies du tissu conjonctif (Mc KUSICK (85)), aux études ultra-structurales (HASHIMOTO (61), SAYERS (119), NANKO (95)), et à l'histoenzymologie (BYERS (19), UITTO (137)).

A partir des différents cas publiés dans la littérature et de trois observations personnelles, nous tenterons dans ce travail :

- de faire une étude synthétique de la cutis laxa et des manifestations viscérales qui peuvent lui être associées,
- de la placer parmi les autres dystrophies systématisées du tissu conjonctif.

Ainsi nous commençons par un rappel de biochimie du tissu élastique normal.

CHAPITRE 3

BIOCHIMIE DU TISSU ELASTIQUE NORMAL

I - INTRODUCTION

=====

Les fibres élastiques, présentes dans les différents tissus conjonctifs des organes, sont responsables de leur élasticité physiologique.

Le tissu conjonctif, qui forme la matrice intercellulaire, est constitué de protéines fibreuses (fibres collagènes et élastiques), de substance fondamentale (protéoglycans), et de cellules, histiocytes, mastocytes et surtout fibroblastes, qui synthétisent ces différents éléments et représentent donc le composant essentiel.

Le caractère essentiel du tissu élastique est l'élasticité, c'est à dire le pouvoir de revenir à ses dimensions et à sa forme initiale après des déformations assez importantes. Cette élasticité, semblable à celle du caoutchouc, s'exerce non seulement dans la traction, mais aussi dans la compression. Au contraire, le tissu collagène, caractérisé par sa résistance à la traction, est très peu extensible.

II - TOPOGRAPHIE

=====

Les fibres élastiques sont présentes dans les ligaments élastiques (ligament de la nuque) où elles représentent 75 % du poids sec, l'aorte, les alvéoles pulmonaires, le derme cutané, le foie en faible quantité. Au niveau de la peau, le tissu élastique représente 0,6 % du poids sec contre 72 % pour le tissu collagène (137). Les fibres élastiques sont plus épaisses (1,5 à 2,5 μm de diamètre) et elliptiques dans la partie profonde du derme où elles sont grossièrement parallèles à la surface de l'épiderme, alors qu'elles lui sont perpendiculaires, de forme cylindrique, plus fines (0,5 à 2,5 μm de diamètre) au niveau du derme papillaire (81, 137). Tissu collagène et tissu élastique sont intimement liés.

III - MORPHOLOGIE

=====

A/ Microscopie optique

Sur les colorations standard (hématoxyline-éosine-safran), les fibres élastiques ne sont pas visibles. Leur mise en évidence est possible par des colorations spéciales : résorcine-fuchsine (WEIGERT), orcéine (VERHOEFF), aldéhyde-fuchsine (GOMORI). Au niveau du derme, les fibres élastiques sont mélangées aux fibres de collagène, et sont plus fines qu'elles (1 à 3 μ de diamètre). Elles s'anastomosent entre elles, et sont ondulées, si bien qu'une seule partie est visible sur une coupe histologique donnant un aspect "fragmenté" aux fibres élastiques normales (81).

B/ Aspect ultrastructural

- Une des premières études en microscopie électronique a été réalisée par WOLPERS en 1944 (151) qui a observé une structure fibrillaire dans les fibres élastiques.

- Le microscope électronique montre que les fibres élastiques sont formées de deux composants distincts (43, 115) :

- . le composant le plus important a une apparence amorphe et ne montre pas de périodicité. Il est faiblement opaque aux électrons. Sur le plan biochimique, ce composant représente essentiellement la protéine élastine et confère à la fibre son élasticité.

- . on observe également un composant microfibrillaire ou microfibrilles, qui ont chacune un diamètre régulier de 10 à 12 nm. Leur périphérie est plus dense que la partie centrale, leur donnant une structure tubulée, dépourvue de striation (43, 115).

- En fait, ceci est vrai avec les colorations cationiques (acétate d'uranyle, tartrate et citrate de plomb) qui visualisent bien les microfibrilles, alors que l'élastine est bien contrastée par les colorations anioniques (acide phosphotungstique et coloration argentique) (59).

- L'ensemble forme des feuillets de fibres élastiques (43).

- La proportion relative de ces deux composants, élastine et protéine microfibrillaire, varie avec le temps. Les premiers éléments qui se forment durant le développement foetal, sont des faisceaux de microfibrilles. Avec l'âge, l'élastine amorphe devient plus importante, si bien que les fibres élastiques matures consistent en un centre amorphe entouré d'une enveloppe de microfibrilles formant un réseau. Selon les estimations en microscopie électronique des fibres élastiques matures, la protéine élastine représente 90 % du contenu total des fibres (115).

IV - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DE L'ELASTINE

=====

A/ Structure primaire de l'élastine

- L'isolement et les caractères du polypeptide de base de l'élastine ont été longtemps gênés par l'extrême insolubilité de l'élastine. Cette insolubilité est attribuée à la présence de liaisons covalentes, dont la formation pourrait être prévenue chez l'animal par un régime pauvre en cuivre ou par un apport de lathyrogènes comme le β -aminopropionitrile. Une fois empêchée la formation de liaisons covalentes, une partie importante de l'élastine nouvellement formée peut être extraite des tissus et sa structure primaire caractérisée (136).

- L'unité structurale de base de l'élastine est un polypeptide linéaire de poids moléculaire égal à 72 000. On l'appelle "élastine soluble" ou tropoélastine. Ce précurseur a été isolé en 1969 dans les laboratoires de SANDBERG et coll. (118).

- L'élastine est constituée d'acides aminés non polaires. Elle est riche en glycine, valine, alanine, proline, lysine, hydroxylysine, mais ne contient pas de cystéine (115, 137). Les résidus glycine représentent un tiers du total des acides aminés.

- Plusieurs modèles de structure moléculaire ont été proposés pour expliquer la nature élastique des fibres (24,137) :

. Celle-ci peut être supportée par la théorie hydrophobique de ROBERT (109), et l'élasticité dépend du degré d'hydratation de la protéine.

- + A l'état de contraction, l'interaction hydrophobique de l'élastine est due à une structure compacte qui exclut l'eau du voisinage immédiat des chaînes latérales alkyl de la molécule.
- + A l'état d'extension, un contact plus étroit est établi grâce à la transformation de la molécule du fait du contact des chaînes latérales aliphatiques et de l'eau, conduisant à une diminution de l'entropie du système. A partir de là, le retour à la longueur initiale pourra être "spontané" grâce à l'augmentation de l'entropie du système.

. GRAY (55) insiste sur la formation d'unités monomères en hélice α . Cette structure hélicoïdale repose sur l'existence de séquences répétées, régulières, d'acides aminés telles glyc - val - pro - glyc, dans lesquelles le résidu glycine apparaît en troisième position, comme dans les séquences typiques du collagène (43). De telles séquences, groupées autour de régions hydrophobes séparant les liaisons covalentes, pourraient contribuer aux propriétés d'extensibilité et d'élasticité, l'étirement des hélices multipliant par 2 à 2,5 la longueur totale de la fibre, et le ré-enroulement permettant la reprise de la structure initiale (137).

. Enfin, l'élasticité de la protéine est fonction de la fréquence et de la distribution des "cross-links" stabilisants (137).

B/ "Cross-linkage"

La structure originale de l'élastine repose sur l'existence de liaisons covalentes et ponts entre les chaînes polypeptidiques de tropoélastine, qui confèrent à la molécule des propriétés d'insolubilité totale.

Les trois liaisons covalentes les plus importantes sont les ponts desmosine, isodesmosine et lysinorleucine (137).

Ces liaisons sont sous la dépendance d'une enzyme extracellulaire, la lysyl-oxydase, qui catalyse la désamination oxydative des résidus lysyl de la chaîne de tropoélastine, en résidus aldéhyde appelés allysine. Ainsi formés, ces résidus aldéhyde s'unissent à d'autres résidus aldéhyde ou lysyl pour former des liaisons covalentes. Ceci explique que l'élastine contient beaucoup moins de résidus lysine que la tropoélastine.

Théoriquement, les ponts desmosine ou isodesmosine peuvent lier deux, trois ou quatre chaînes de tropoélastine, pour former une molécule d'élastine. Le pont lysinorleucine ne peut en lier que deux (cf schémas)

Ainsi la tropoélastine est transformée en élastine par un processus de cross-linkage extracellulaire. L'enzyme clé est la lysyl-oxydase qui utilise le cuivre comme cofacteur. Cette même enzyme est utilisée dans les premières étapes de la synthèse du collagène. Cette enzyme est inhibée par les nitriles tels le β - aminopropionitrile trouvé dans les petits pois. En nourrissant des animaux avec des nitriles ou en les soumettant à un régime carencé en cuivre, on empêche la formation de liaisons covalentes. Ces animaux, atteints d'ostéolathyrisme, ont des parois vasculaires fragiles et meurent de rupture aortique (137).

On peut également inhiber la formation de ponts desmosine avec la Pénicillamine ; quoique l'action de la lysyl-oxydase ne soit pas entravée, la Pénicillamine bloque la formation de ponts à un niveau au-delà de la désamination initiale de la lysine (59).

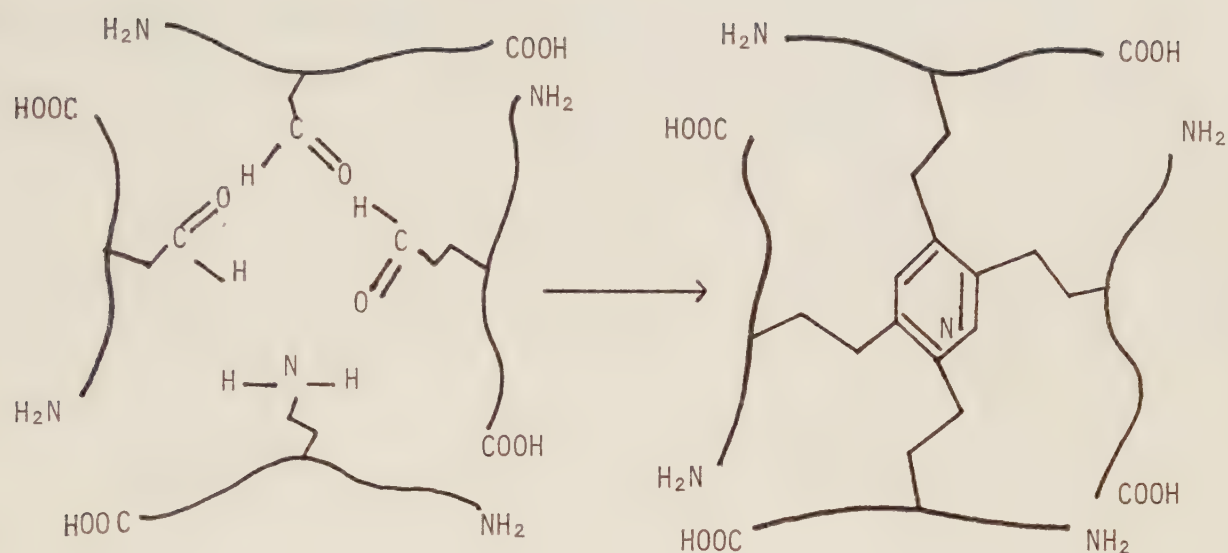
Ces ponts desmosine et isodesmosine sont des structures particulières à l'élastine ; ils représentent 1 à 1,5 ‰ du contenu total des acides aminés, et peuvent être considérés comme une mesure de la quantité d'élastine (43).

C/ Biosynthèse

- La biosynthèse intracellulaire des polypeptides de l'élastine suit les mêmes principes de base que la formation des autres protéines de mammifères. L'élastine est synthétisée par les fibroblastes, et au niveau des artères élastiques par les cellules musculaires lisses (115).

- La translation du RNA messenger se fait au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique de ces cellules.

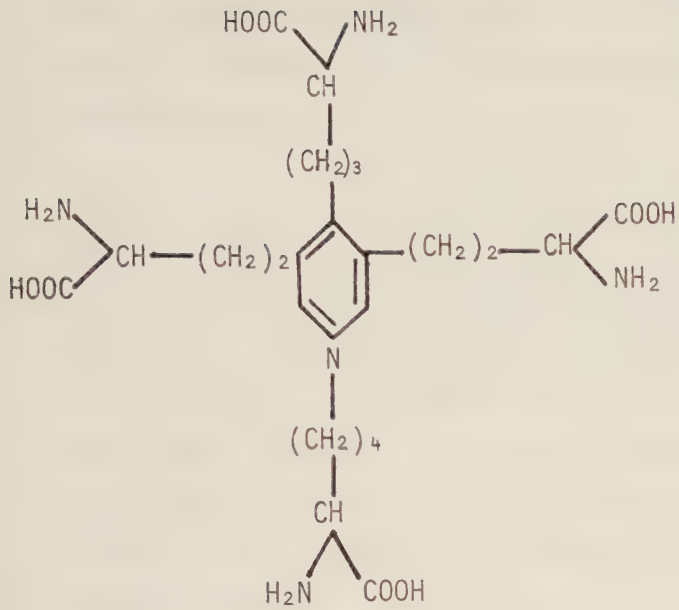
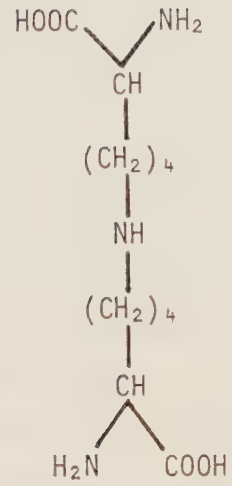
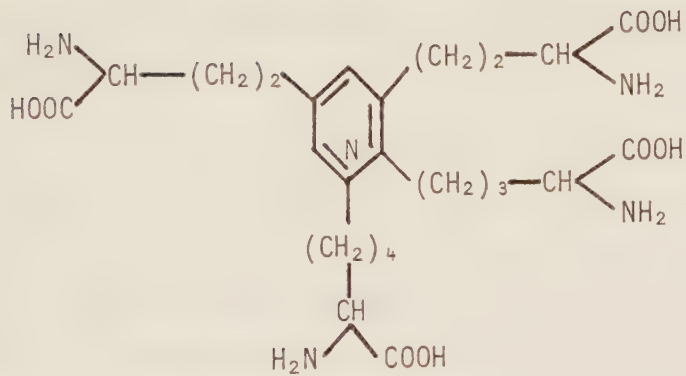
- Ensuite, les polypeptides nouvellement formés sont accumulés dans les citernes du réticulum endoplasmique. Puis ils sont transportés dans les espaces extracellulaires par des mécanismes encore inconnus. Cependant, il a été démontré que l'incubation de cellules synthétisant l'élastine avec la



FORMATION D'UN PONT DESMOSINE

à partir de quatre chaînes de tropoélastine :
trois allysines et une lysine construisent un noyau pyridinique.

(d'après UITTO 1979)

DesmosineLysinorleucineIsodesmosineSTRUCTURE BIOCHIMIQUE DES TROIS PONTS D'ELASTINE

(d'après UITTO 1979)

colchicine, fait décroître la synthèse d'élastine et accumuler les polypeptides en intracellulaire. Cette observation suggère que la sécrétion des polypeptides de l'élastine est un processus qui concerne les microtubules des cellules, et que les molécules sont transportées en dehors des cellules dans les vésicules de Golgi (137).

- Après démonstration que le collagène est synthétisé à partir d'un précurseur, le procollagène, on a pensé qu'il existait la proélastine. A partir de poumons et d'aorte de poulets atteints de lathyrisme, on a isolé une forme soluble d'élastine, la proélastine (137). Ce précurseur aurait un poids moléculaire de 140 000 et contiendrait des acides aminés qui n'existent pas dans l'élastine. Des enzymes protéolytiques scindraient le précurseur en une molécule de PM = 72 000, la tropoélastine, et en protéines de PM plus bas, encore non identifiées. Cependant, l'existence de la proélastine n'est pas encore démontrée in vivo.

D/ Dégradation de l'élastine

- Des études avec C 14 lysine montrent que le turn-over de l'élastine est relativement lent et une faible quantité d'élastine est normalement dégradée (59, 137).

- De nombreuses enzymes spécifiques peuvent dégrader l'élastine mature. Ce sont les élastases, groupe d'enzymes contenues dans la pancréas exocrine, les leucocytes, les macrophages, les plaquettes, ainsi que dans les plantes et les micro-organismes (59, 137). Les élastases pancréatiques et leucocytaires ont le même mécanisme d'action. Cependant les élastases pancréatiques forment un véritable complexe enzymatique comprenant l'élastomucase, l'élasto-lipoprotéinase et l'élastoprotéinase, qui est la véritable élastase, pouvant dégrader le tissu élastique avec fixation de calcium (86). Les acini pancréatiques sécrètent un précurseur, la proélastase, qui est transformé en élastase sous l'action de la trypsine, puis passe dans le sang circulant.

- Les élastases ne sont pas spécifiques de l'élastine, mais peuvent agir sur d'autres substrats (ribonucléases, insuline) ; par contre, elles n'ont pas d'action sur les microfibrilles (59).

- En général, les élastases agissent à pH neutre ou légèrement alcalin. Elles scindent les liaisons peptidiques adjacentes aux résidus glycine, alanine et valine (137).

- Une autre protéase, agissant à pH neutre, peut dégrader l'élastine en plus petits fragments. Cette enzyme a une action de type trypsine, uniquement sur la forme soluble d'élastine. Elle n'a pas d'action sur l'élastine insoluble. Sa signification biologique est encore inconnue, mais on pense qu'elle transforme les molécules précurseurs proélastine en polypeptides solubles qui seront incorporés à l'élastine insoluble (137).

- Les élastases peuvent être inhibées par des protéines sériques, α_1 - antitrypsine d'origine hépatique et α_2 - macroglobuline. Il existe également un inhibiteur des élastases présent dans les granules des polynucléaires neutrophiles et les macrophages humains alvéolaires. Cet inhibiteur a un rôle moins important que l' α_1 - antitrypsine dont il est distinct, mais il pourrait représenter un rôle important localement (59, 68).

- Les élastases peuvent jouer un rôle dans l'athérome, l'emphysème pulmonaire et la stroma-réaction de certains cancers (43). Ainsi on a trouvé une augmentation de l'activité élastolytique de l'aorte des sujets âgés, ce qui suggère une augmentation de la dégradation des fibres élastiques, à l'origine des modifications dégénératives séniles du système cardio-vasculaire (109).

V - LES MICROFIBRILLES ELASTIQUES

=====

- Leur structure en acides aminés est différente. Elles sont riches en cystine, méthionine, histidine. Elles ne contiennent pas d'hydroxyproline, d'hydroxylysine, ni de desmosine, ce qui prouve qu'elles ne dérivent ni du collagène ni de l'élastine, comme il avait été suggéré. Elles contiennent beaucoup de cystine (70 - 80 %) ce qui reflète l'existence de nombreuses liaisons disulfure responsables de la relative insolubilité des microfibrilles (115, 137). Un cinquième des acides aminés est représenté par les acides glutamique et aspartique, acides aminés polaires qui ont des charges négatives permettant des liaisons électrostatiques avec l'élastine.

- Elles contiennent des sucres (hexose, hexosamine). La molécule est donc une glycoprotéine. On ne sait pas si les microfibrilles sont constituées d'une espèce unique de glycoprotéine ou d'une famille de glycoprotéines apparentées. Cependant, la molécule apparaît homogène sur électrophorèse en gel de polyacrylamide. Elle a un poids moléculaire de 270 000 (137).

- Les microfibrilles sont synthétisées par le fibroblaste. Puis elles se groupent en faisceaux de 120 Å de diamètre (115). Ensuite, les molécules de tropoélastine se fixent sur les microfibrilles par interaction électrostatique, ce qui facilite la formation de ponts desmosine. Les microfibrilles ne jouent aucun rôle dans les propriétés élastiques des fibres ; elles servent de canevas et vont permettre l'orientation et la coalescence de l'élastine (115). Il se produit une interaction entre les microfibrilles glycoprotéiques négativement chargées et l'élastine positivement chargées (109). On ne sait pas si la conversion de la tropoélastine en élastine se produit avant ou après la fixation aux microfibrilles.

- Les microfibrilles ne sont pas sensibles à l'action des élastases (115).

- Le taux de microfibrilles associées à l'élastine diminue au cours de l'ontogénèse, et l'élastine devient plus insoluble par augmentation des desmosines (115). Par contre, au cours du vieillissement, l'association de l'élastine avec les microfibrilles devient plus importante, et l'élastine plus soluble par suite de la diminution du nombre des liaisons desmosines (129).

Ainsi, la qualité de l'élastine évolue dans le temps, et les propriétés structurales et morphologiques sont à interpréter en fonction de l'âge.

CHAPITRE 4

LES TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

-+--+--+--+--+--+

(Publiée dans la thèse de WAGSCHAL Lyon 1972 et présentée à la Réunion de Paris, Séance du 12 mars 1970 (133, 144).

Monsieur F... Jean-Michel, né en 1947, charpentier-couvreur en Haute-Savoie, est hospitalisé en janvier 1969, à 21 ans pour le bilan d'une cutis laxa acquise.

I - ANTECEDENTS

a) Familiaux

- Les parents, non consanguins, sont en bonne santé. Le pouvoir anti-élastasique de leur sérum pratiqué à titre systématique est normal.

- Sept frères et une soeur en bonne santé. Une soeur décédée à l'âge de cinq ans de leucémie.

b) Personnels

- Dans l'enfance, petite obésité qui disparaît à la puberté.

- A dix ans, découverte de pieds plats bilatéraux qui nécessitent une intervention orthopédique à quatorze ans. Par ce fait, il sera exempté de service militaire.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

- Au cours de l'été 1964, le malade, alors âgé de dix-sept ans, après une exposition solaire trop importante lors de son travail sur un toit, est atteint d'une lucite bulleuse du visage et du cou, et d'une conjonctivite

aigue. Quelques semaines plus tard, se manifestent les premiers symptômes de relâchement cutané, d'abord au niveau du visage, du cuir chevelu, puis de la partie supérieure du thorax, des bras, de l'abdomen, atteignant des zones qui n'ont jamais été exposées au soleil. Deux interventions de chirurgie plastique ont été pratiquées : résection des lobes auriculaires en avril 1967 ; résection de la peau sous-mentonnière en juillet 1967, cette dernière rapidement suivie de récurrence.

- Fin 1968, soit quatre ans après le début des modifications cutanées, apparaît une dyspnée d'effort accompagnée par intermittence de toux et d'expectoration purulente, qui motive l'hospitalisation. Celle-ci fera découvrir un emphysème pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire confirmée en 1970, et cause probable du décès en août 1971.

- En mars 1970, l'apparition de vomissements post-prandiaux et au cours d'efforts de toux fait découvrir une petite hernie hiatale.

- En mai 1971, l'état pulmonaire est devenu dramatique. La dyspnée est permanente au repos et à l'effort. Il existe des oedèmes des membres inférieurs qui disparaissent rapidement sous diurétiques.

- Le malade décède le 29 août 1971, à domicile. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

III - EXAMEN CLINIQUE

A/ Examen cutané

Il existe un relâchement cutané intense formant de grands plis, qui ne respecte que les membres inférieurs et les mains. La laxité est marquée au niveau du visage, des paupières, ce qui donne à ce sujet de vingt et un ans, l'aspect d'un homme de cinquante ans. On observe une légère érythrose du visage et du décolleté, et dans la partie supérieure du thorax, une centaine de petites papules nodulaires, rosées, non prurigineuses, de 1/2 à 2 cm de diamètre ce qui confère un aspect un peu gaufré et jaunâtre à la peau. Le cuir chevelu est relâché. Les phanères, la sécrétion sudorale et sébacée sont normaux.

B/ Examen général

- Le thorax est globuleux, bloqué en inspiration. L'ampliation thoracique est de deux cms.
- Il n'existe pas de laxité articulaire anormale, pas de hernie des parois.

IV - EXAMENS PARACLINIQUES

A/ Pulmonaire

- La radiographie pulmonaire montre de grosses artères pulmonaires, une raréfaction de la trame vasculaire aux bases, de volumineuses bulles d'emphysème sur les tomographies.
- L'exploration fonctionnelle respiratoire (Pr BRUNE) montre une insuffisance respiratoire de type obstructif avec abaissement du Tiffeneau qui s'aggrave régulièrement; abaissement de la capacité vitale ; baisse de la capacité de diffusion qui passe de 75 % en novembre 1969, à 50 % en mai 1971. Enfin, en mai 1971, il existe une désaturation oxyhémoglobinique au repos qui s'accroît à l'effort avec hypercapnie (tableau 1).
- La scintigraphie pulmonaire à l'iode 131 (Dr VEROT) montre une raréfaction du réseau vasculaire aux bases. Les deux apex présentent un aspect cotonneux. Il n'existe pas de zone franchement amputée.

L'ensemble est très suggestif d'un emphysème pulmonaire particulièrement évolutif.

B/ Cardio-vasculaire (tableau 2)

- Electrocardiogramme normal en 1969. En 1970, apparition d'un bloc de branche droit. En janvier 1971, hypertrophie ventriculaire droite, axe droit, zone transitionnelle reportée en V6.

TABEAU 1

EXAMENS DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

	CV (en litres) (et % des valeurs théoriques)	VEMS (en litres) (et % des valeurs théoriques)	Tiffeneau	DIC0/VA (valeur théorique = 5,9)	PaO2 (mm Hg)		PaCO2 (mm Hg)	
					repos	effort	repos	effort
15.01.69	4,3 (soit 90,5 %)	1,68 (soit 42 %)	39 %	3,6	72	74	38	39
20.11.69	3,63 (soit 78 %)	1,11 (soit 29 %)	30 %	4,2	64	65	56	
25.05.71	3,09 (soit 66,5 %)	0,75 (soit 20 %)	24 %	2,7	58,6	55,6	59,5	54,3

TABEAU 2

ETUDE HEMODYNAMIQUE
(Cathétérisme cardiaque droit pratiqué en mars 1970)

	REPOS	EPREUVE D'EFFORT							EPREUVE EN O2 (10 mn)
		1'	2'	3'	4'	5'	6'	10'	
PAP (mm Hg) Systolique <u>diastolique</u>	41/21	75/40	78/40						
PAP (mm Hg) Moyenne	30	50		53	54	53	55	51	16

PAP : Pression artérielle pulmonaire
(normalement, les pressions sont inférieures à 30 pour la systolique
10 pour la diastolique
20 pour la pression moyenne)

- Le cathétérisme cardiaque droit pratiqué en mars 1970 montre une hypertension artérielle pulmonaire, non fixée, augmentant notablement à l'effort, au stade III, de type probablement précapillaire (la pression capillaire n'a pu être mesurée).

C/ Digestif

Le transit baryté montre une petite hernie hiatale sans reflux gastro-oesophagien.

D/ Ophtalmologique

Il existe un discret oedème rétinien sans retentissement fonctionnel et un courant granuleux spontané. Pas de strie angioïde au fond d'oeil. Cristallin normal.

E/ ORL

Rien à signaler en dehors d'une rhinite croûteuse.

V - ETUDE ANATOMIQUE DE LA PEAU

A/ Macroscopie

Cette peau d'apparence mince et lâche, est difficile à inciser au bistouri comme au ciseau.

B/ Microscopie optique

- Lésion inflammatoire : nodule érythémateux du thorax (n° 73-69, Pr MOULIN).

Sur les coupes colorées à l'HES, les modifications rencontrées sont très discrètes. L'épiderme a une structure normale. On observe une infiltration cellulaire de faible densité dispersée dans le derme superficiel et moyen avec quelques infiltrats plus importants périvasculaires. Ils sont composés d'histiocytes, lymphocytes et nombreux polynucléaires. Sur la coloration par l'orcéine, le réseau élastique superficiel apparaît un peu raréfié. Dans le derme moyen, les fibres sont nombreuses et de faible colorabilité. Dans le derme profond, les fibres élastiques sont peu nombreuses ; on les retrouve sous forme de petits amas espacés de fragments tronçonnés très orcéinophiles.

- Lésion chronique, peau relâchée (Pr MOULIN)

Quatre fragments cutanés prélevés à l'occasion de biopsies ou intervention chirurgicale sont examinés avec les colorations HES, orcéine, trichrome, PAS, Von Kossa, bleu alcian, bleu de toluidine, mucicarmin. L'épiderme présente une structure normale. Le derme est épaissi et il existe une certaine dissociation des fibres collagènes qui explique sans doute la dureté de la peau. Il n'a pas été mis en évidence de dépôts anormaux de mucopolysaccharides, ni de calcium. Les colorations par l'orcéine montrent la très grande raréfaction des fibres élastiques, en particulier dans le derme moyen et profond : les fibres sont très peu nombreuses, de petite taille, parfois fragmentées, sans caractère granuleux. Les annexes sont normales.

C/ Microscopie électronique (Dr LEUNG)

- L'étude ultra-structurale montre la quasi-disparition des fibres élastiques. Celles qui persistent sont très grêles, homogénéisées ; leur charpente a disparu. Les fibres collagènes et les fibroblastes sont normaux. Il existe une discrète substance granuleuse (mucopolysaccharides ?) entre les fibrilles collagènes.

- Un deuxième examen en microscopie électronique a été réalisé sur une cicatrice opératoire, pour étude des fibroblastes d'un granulome de cicatrisation : ceux-ci montrent des aspects caractéristiques d'activité de synthèse protéique. La plupart d'entre eux sont le siège d'altérations des organites de synthèse (réticulum endoplasmique granuleux et appareil de Golgi) ; leur membrane présente un aspect "myélinique".

VI - EXAMENS BIOLOGIQUES

- Sont normaux : hémogramme, ionogramme, électrophorèse des protéines sanguines, élimination urinaire des mucopolysaccharides acides, 17 CS et 17 OH stéroïdes urinaires, bilan hépatique et lipidique.

- Chromatographie des acides aminés urinaires : diminution de l'azote aminé ; diminution du rapport azote aminé sur azote total ; répartition anormale des acides aminés urinaires.

- Cuivre sérique : 158 microgrammes pour 100 ml de sérum (normal : 110 ± 20) ; caeruloplasmine : 44 milligrammes pour 100 ml (normal : 31 ± 5).

- Le taux de l'inhibiteur sérique de l'élastase est de 70 % (normalement : 30 à 40 %), par la méthode de Butturini et Pretolani. Ce chiffre est le plus élevé observé dans le laboratoire du Dr BIOT.

- Activité lipasique du sérum : 36 U par ml (normal : 2 à 12) ; amylasémie : 19 U (normale inférieure à 50) ; amylasurie : 41 U (normale inférieure à 100).

- Le caryotype est normal : 46 chromosomes XY

- L'étude des dermatoglyphes n'a montré qu'une très discrète altération au niveau des plis palmaires du troisième doigt de la main droite. .

VII - INCORPORATION DE MOLECULES MARQUEES IN VITRO DANS LA PEAU DU MALADE (pr LOUISOT)

Il a été réalisé l'étude de l'incorporation de précurseurs radioactifs des acides ribo-nucléiques et des glycoprotéines in vitro, sur un fragment de cutis laxa et sur un fragment de peau de la cuisse sensiblement normal du malade. Les résultats sont exposés dans le tableau 3 où l'on rapporte la radio-activité en coups par minute au taux de protéines mesuré par la méthode de LOWRY.

Ces résultats permettent de conclure à :

- 1/ l'augmentation de l'activité de biosynthèse des acides ribonucléiques des membranes endoplasmiques,
- 2/ l'augmentation très importante des activités de transglycosylations membranaires,
- 3/ un trouble des interactions régulatrices au niveau cellulaire.

VIII - Un échantillon de peau relâchée a été envoyé au Département de Recherches chimiques du Centre Technique du Cuir, pour étude en diffraction des rayons X (A. HUC)

" La structure et l'orientation des molécules de collagène dans cet échantillon n'ont pas subi de modifications notables, par rapport à celles d'une peau saine".

TABEAU 3

RADIO-ACTIVITE EN CPM/mg DE PROTEINES

	3H - Uridine	14C - Glucosamine
Phase cytoplasmique soluble	Peau témoin = 3754 Cutis laxa = 3549	Peau témoin = 1904 Cutis laxa = 2242
Ribosomes	Peau témoin = 8100 Cutis laxa = 1600	Peau témoin = 2400 Cutis laxa = 1250
Membranes endoplasmiques	Peau témoin = 500 Cutis laxa = 17250	Peau témoin = 250 Cutis laxa = 8166

IX - TRAITEMENT

- Une corticothérapie générale (15 mg/jour de PREDNISONE) a été administrée pour réduire la dyspnée, sans grande efficacité.

- Plusieurs interventions plastiques (lifting, réfection des paupières supérieures, raccourcissement des lobes de l'oreille) n'ont eu qu'un résultat temporaire. D'assez bons résultats esthétiques ont été obtenus en mars 1970 avec une greffe de fascia lata suspendant les commissures labiales (Dr DEIDIER).

- Le malade est décédé en août 1971, à 24 ans, probablement d'emphysème pulmonaire. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

En résumé :

Il s'agit d'un malade atteint d'élastolyse diffuse acquise post-inflammatoire dont le relâchement cutané a débuté à 17 ans, dans les suites immédiates d'une lucite aigue ; 6 ans après le début des signes cutanés, il a développé une hernie hiatale, et surtout 4 ans après un emphysème pulmonaire évolutif dont il est probablement décédé à 24 ans. La durée d'évolution totale de la maladie a été de 7 ans.

OBSERVATION N° 2

-+-+-+--+-+-+--+

(inédite)

Monsieur C... Giovanni, représentant italien, né le 13.12.1937, est hospitalisé le 15.11.1974 à l'Hôpital de l'Antiquaille pour bilan d'une cutis laxa.

I - ANTECEDENTS

-
- Célibataire, sans enfant
 - Issu de parents non consanguins ; sa mère a d'importantes varices sur les jambes ; a une soeur en bonne santé.
 - N'a pas d'antécédent pathologique personnel.

II - HISTOIRE ACTUELLE

- La maladie débute en 1968, à l'âge de 30 ans, par des lésions érythémateuses prurigineuses, à la face interne du bras gauche, la face interne de la cuisse gauche, au cou. L'évolution se fait sur un mode inflammatoire pendant plusieurs mois, sans température. Puis, ces lésions laissent place à un relâchement cutané.

En 1971, apparaissent de nouvelles zones érythémateuses au niveau des aisselles qui évoluèrent vers une flaccidité cutanée.

En 1972, le relâchement cutané se généralise.

- Il s'agit d'un sujet en bon état général, skieur, non dyspnéique en 1974.

- Le malade est revu en juillet 1975 et novembre 1977 où l'on assiste à une légère extension des lésions cutanées sur la face antérieure des cuisses. Il n'existe aucune dyspnée, le malade fait de la montagne.

III - EXAMEN CLINIQUE

A/ Dermatologique

Le relâchement cutané est très net, diffus, avec une peau trop large pour les régions à recouvrir, ridée, prédominant surtout à la face interne des bras et des avant-bras, à la partie antérieure du tronc avec rides transversales, à la face interne des genoux. La peau du cou et des joues est relâchée sans dermatomégalie vraie ; le malade dit avoir changé de physionomie, son faciès s'allongeant, devenant plus carré.

On observe une très discrète atrophie du pannicule adipeux avec visibilité apparente du réseau veineux surtout aux membres supérieurs.

B/ Examen général

Est négatif.

Pas de laxité articulaire ; pas de hernie des parois.

IV - EXAMENS PARA-CLINIQUES

A/ Fonction pulmonaire

- radiographie pulmonaire normale
- scintigraphie pulmonaire : hypovascularisation discrète du lobe supérieur droit (Pr MUNSCH) (1974)
- l'exploration fonctionnelle respiratoire est normale : ventilation, capacité de diffusion, gazométrie au repos et à l'effort (Pr GALY) (1974)

B/ Digestif

Petite hernie hiatale au transit baryté.

V - ETUDE ANATOMIQUE DE LA PEAU

A/ Microscopie optique

Peau relâchée de la face interne du bras gauche (1974) (n° 74.1801 Pr. MOULIN) : la coloration par l'HES montre un épiderme normal ; dans le derme superficiel, on observe quelques manchons inflammatoires périvasculaires, de très faible intensité. Les fibres collagènes dermiques semblent plutôt grêles. Les annexes sudorales sont normales. Le bleu Alcian est négatif. La coloration par l'orcéine montre des fibres élastiques normales dans le derme superficiel, nombreuses dans le derme moyen, mais très raréfiées dans le derme profond, d'aspect tire-bouchonné et effiloché, surtout à proximité des vaisseaux.

B/ Microscopie électronique (biopsie face interne du bras gauche en 1974 ; n° ME 816, Dr R. BOUVIER).

On observe d'importantes anomalies des fibres élastiques plus marquées dans le derme superficiel où elles ne sont pas raréfiées, mais très grêles et fragmentées ; leur matrice est vacuolisée, mitée. Les zones plus claires ont un aspect granuleux ou fibrillaire. Ces fibres élastiques, très anormales, sont disséminées au sein de faisceaux collagènes orientés en tous sens. Dans le derme moyen et profond, les fibres élastiques ont tendance à reprendre une morphologie plus habituelle. Elles sont moins fragmentées, leur matrice est plus dense. En périphérie cependant, elles ont un aspect chevelu. Les trousseaux de collagène les séparant paraissent normaux. Les fibroblastes présentent des aspects de synthèse active : les citernes ergastoplasmiques très dilatées, contiennent un matériel très finement granuleux.

En conclusion : il existe d'importantes anomalies des fibres élastiques, plus marquées dans le derme superficiel.

C/ Immunofluorescence directe et indirecte, pratiquée en octobre 1970 à l'Hôpital Cantonal de Genève :

Normale.

VI - EXAMENS BIOLOGIQUES

- Mucopolysaccharides acides urinaires (exprimés en acide glycuronique) = 0,45 mg/24 h (N = 4,4 à 7,4 mg/24 h).
- Taux d' α_1 - antitrypsine = 182 mg % (à la limite inférieure de la normale).
- Cuivre sérique = 70 μ g/100 ml (N = 110 $\pm$ 20)
Coeruloplasmine = 24 mg/100 ml (N = 31 $\pm$ 5)
- Dermatoglyphes = normaux

VII - TRAITEMENT

- En raison de la cuprémie basse, on pratique une cure de cinq semaines de CUPROXANE, un suppositoire par jour. Après ce traitement :

- . Cuprémie = 102 μ g/100 ml
- . Coeruloplasmine = 27 mg/100 ml

Quand le malade est revu en juillet 1975, son aspect clinique est à peu près identique.

- Nous avons revu le malade en novembre 1977, puis il a donné de ses nouvelles par lettre en octobre 1978 : son état semblait stationnaire.

En résumé :

Il s'agit d'une élastolyse diffuse acquise post-inflammatoire à forme cutanée prédominante survenue chez un homme de 30 ans, après une éruption érythémateuse, avec petite hernie hiatale ; l'évolution est stable sur 10 ans.

OBSERVATION N° 3

-+-+-+-----

(inédite)

Monsieur S... Sauveur, Sicilien vivant en France, agent technique dans le caoutchouc, se présente en mars 1977 à l'âge de 54 ans, à la consultation du Professeur MOULIN, pour une urticaire chronique.

I - ANTECEDENTS

- Issu de parents non consanguins
- A subi deux cures de hernie inguinale bilatérale, l'une en 1969 à l'âge de 46 ans, l'autre en 1974 à 51 ans.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

- La maladie débute en 1972, à l'âge de 49 ans, par des manifestations urticariennes diffuses sur tout le corps, évoluant par poussées, très prurigineuses, non sensibles à la POLARAMINE. Le début du relâchement cutané a été à peu près contemporain des manifestations inflammatoires. Le malade reconnaît être devenu brusquement plus vieux que son âge.

- En mars 1977, il existe une légère dyspnée d'effort qui reste stable jusqu'en 1979.

III - EXAMEN CLINIQUE

A/ Examen cutané

A l'examen, on observe un tableau d'élastolyse diffuse acquise post-inflammatoire. La cutis laxa affecte principalement le visage. Son intensité est moyenne. Elle se traduit par un approfondissement des rides et des poches sous les yeux. Le malade est parfois gêné par la chute des paupières supérieures. Les lobes de l'oreille sont particulièrement flasques. La chute du tégument est nette sur la région cervicale antérieure avec formation de véritables fanons. Sur le thorax et l'abdomen, il existe des rides parallèles, très nombreuses, avec accentuation de la visibilité des pores folliculaires. Le tégument est sensiblement normal aux membres inférieurs.

B/ Examen général

- Pas de hernie pariétale , pas de laxité articulaire
- Il existe de grosses varices saphène interne bilatérales.
- L'examen cardio-vasculaire est cliniquement normal.

IV - EXAMENS PARA-CLINIQUES

A/ Pulmonaire

- La radiographie thoracique est normale
- L'exploration fonctionnelle respiratoire (Mme WIESANDANGER) montre un trouble ventilatoire obstructif avec VEMS/CV abaissé à 62 %, une augmentation de la compliance pulmonaire, sans anomalie de la capacité de diffusion. L'hématose est normale au repos et à l'effort.
- La scintigraphie pulmonaire est normale.

Ainsi il existe un emphysème pulmonaire au début qui reste stable au cours des différents bilans hospitaliers pratiqués en mars 1978, mars 1979 et septembre 1979.

B/ cardio-vasculaire

L'électrocardiogramme est normal.

C/ Digestif

Le transit baryté montre un gros diverticule du tiers inférieur de l'oesophage avec hernie hiatale, bien qu'il n'existe aucune symptomatologie clinique.

D/ Ophthalmologique

Le fond d'oeil est normal, il n'existe pas de strie angioïde.

E/ ORL

La luette est très longue, pendant sur la base de la langue.

V - EXAMENS BIOLOGIQUES

- sont normaux : hémogramme, ionogramme sanguin, électrophorèse des protéines sanguines ; la chromatographie des acides aminés urinaires ; le dosage de α_1 - antitrypsine = 236 mg/100 ml (N = 300) ; lipases sériques = 55 UI/l (N < 131) ; 17 cétostéroïdes, 17 hydroxystéroïdes.

- Coeruloplasmine plasmatique diminuée (13 mg/100 ml, VN adulte = 31 ± 5 , Pr BIZOLLON)

- Cuivre sérique diminué (68 μ g/100 ml ; VN = 110 ± 20)

- Dosage de l'élastase sérique normal (Pr FABIANI, Hôtel Dieu de Paris)

- Dosage des "cross-links" réductibles du collagène (ponts intra et intermoléculaires du collagène) (Dr HERBAGE). Etude sur lobe de l'oreille et comparaison avec peau témoin adulte : les réticulations du collagène ne sont pas modifiées par le processus pathologique.

- Analyse globale des acides aminés de la peau totale : la peau de cutis laxa apparaît posséder plus de collagène (75 résidus hydroxyproline/1000 au lieu de 64,5) que la peau témoin. Mais il faudrait une étude portant sur plusieurs peaux témoins pour conclure (Dr HERBAGE).

VI - ETUDE ANATOMIQUE DE LA PEAU

1/ en_mars_1977

A/ Microscopie optique

- lésion située au niveau de l'épaule gauche, d'aspect urticaire (Dr B. BOUCHET, n° 77824) : sous un épiderme d'épaisseur et de structure normales, les vaisseaux dermiques sont entourés de manchons inflammatoires constitués de lymphocytes, histiocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. Il existe également un saupoudrage de polynucléaires éosinophiles dans le derme moyen. La coloration par l'orcéine montre une absence quasi complète des fibres élastiques sur toute la hauteur du derme superficiel et moyen. Les fibres élastiques restantes apparaissent ponctuées. Les colorations spéciales (mucicarmin, trichrome, PAS, bleu de toluidine, bleu alcian, Von Kossa) sont négatives.

- lésion située sous l'oreille gauche d'aspect non inflammatoire (Dr B. BOUCHET, n° 77824) : l'épiderme est un peu aminci, le tissu collagène dermique semble normal. Il existe une inflammation à la fois péri-vasculaire et périfolliculaire constituée de quelques manchons de cellules inflammatoires essentiellement lymphocytaires. La coloration par l'orcéine montre un réseau élastique dermique superficiel normal, mais pratiquement absent du derme moyen et profond.

- au niveau des varices enlevées au cours d'un stripping, on observe une paroi veineuse constituée de fibres musculaires entrecroisées. La coloration des fibres élastiques par l'orcéine montre un réseau élastique irrégulier, tantôt pratiquement absent, tantôt normalement constitué (Dr B. BOUCHET).

B/ Microscopie électronique

Fragment de peau située sous l'oreille gauche (coupes contrastées au citrate de plomb et à l'acétate d'uranyle) (Mme C. DUMONTEL, Laboratoire du Pr GIROD).

Les fibres élastiques sont raréfiées et grêles dans le derme profond mais de structure encore normale. L'élastine dense est disposée sur une trame de microfibrilles visibles par transparence et à la périphérie des fibres. Les fibres collagènes sont normalement représentées, d'ultra-structure normale. Au niveau du derme superficiel, les régions péri-capillaires et péri-artériolaires sont le siège d'une légère réaction inflammatoire caractérisée par un infiltrat lymphocytaire.

2/ en septembre 1979

On pratique deux nouvelles biopsies, l'une dans la région pré-scapulaire droite, l'autre dans la région sous-mentonnière.

A/ L'histologie classique (Dr B. BOUCHET, n° 79.2930) montre sur les colorations à l'orcéine, la disparition des fibres élastiques du derme moyen et papillaire, leur raréfaction dans le derme profond.

B/ L'examen ultra-structural (Mme C. DUMONTEL, Laboratoire du Pr GIROD) note la raréfaction des fibres élastiques au niveau de tous les étages du derme. L'élastine de ces fibres est peu abondante laissant apparaître très nettement la trame des microfibrilles qui semble normale. Sur aucune fibre, l'élastine n'a complètement disparu, persistant sous forme de plages plus ou moins denses.

Par contre, le collagène est plus abondant que normalement au niveau du derme moyen surtout. Quelques fibroblastes ont un ergastoplasme très dilaté signant une activité métabolique intense. Certains d'entre eux sont entourés de courtes microfibrilles paraissant fixées sur la membrane plasmique leur conférant un aspect "poilu" très particulier. On note quelques mastocytes en cours de dégranulation.

En conclusion, on observe une progression très nette dans le temps des altérations ultra-structurales, se rapprochant des lésions décrites par NANKO (95).

VII - TRAITEMENT

- Quand en juillet 1977, le malade consulte pour des poussées d'urticaire importante, un essai de corticothérapie générale, 15 mg par jour de CORTANCYL pendant un mois, a été inefficace.

- En mars 1978, devant une cuprémie basse, on fait un essai de CUPROXANE 1 mg en intra-musculaire, deux fois par semaine. Mais deux injections uniquement sont pratiquées, en raison de réactions douloureuses locales et d'une crise d'urticaire.

- En fait, ce sont les opérations de chirurgie plastique qui donnèrent les meilleurs résultats : le Dr DEIDIER pratiqua en juin 1977 une résection des lobes de l'oreille et un lifting facial, et en mars 1979 une résection des fanons péribuccaux. L'état cutané restera stable entre 1977 et 1979.

En résumé :

Nous décrivons une observation de cutis laxa acquise post-inflammatoire chez un homme, ayant débuté à l'âge de 49 ans par des manifestations urticariennes. L'état cutané reste stable sur 7 ans d'évolution. Il existe une atteinte muqueuse avec luette trop longue, une atteinte digestive avec diverticule oesophagien et hernie hiatale, et une atteinte vasculaire avec varices que nous ne retrouvons pas dans aucune autre observation de la littérature. L'emphysème pulmonaire est minime, survenu 5 ans après le début du relâchement cutané, et stable.

CHAPITRE 5

REVUE DE LA LITTERATURE : L'ELASTOLYSE DIFFUSE

ETIOLOGIE

I - FREQUENCE

=====

Si nous éliminons les observations douteuses ou incomplètes, nous trouvons dans la littérature médicale 112 cas publiés avec le diagnostic de cutis laxa diffuse. Il s'agit de 70 formes congénitales et 42 formes acquises.

79 cas sont des cutis laxa généralisées avec manifestations viscérales d'élastolyse, 33 cas sont des cutis laxa généralisées sans manifestation interne.

En fait, ces chiffres ne peuvent être considérés qu'approximatifs car :

- Certaines observations d'un même malade ont été publiées par des observateurs différents :

- . l'observation de DUBREUILH (1887) (36) de dermatolysis généralisée est reprise par SOUQUES et CHARCOT en 1891 (130)
- . le cas de WARIN (1955) (147) est repris par Mc CARTHY (1965) (84)
- . les publications de ROBINSON (1958) (110) et de BEIGHTON (1970) (10) concernent le même malade ; ainsi que le cas n° 1 de BEIGHTON (1972) (11) et de LEWIS (1948) (82) ; et le cas de BAKKER (1959) (4) et de SIEMENS (1943) (128)
- . le malade de HASHIMOTO (1975) (61) correspond à celui publié par KOBLENZER (1968) (75).

- Les recherches bibliographiques sont compliquées par le fait que de nombreux auteurs ont confondu la cutis laxa avec le syndrome d'EHLERS-DANLOS (ou cutis hyperelastica), ou avec l'anétodermie (par exemple le cas de cutis laxa de VISSIAN présenté sous le terme d' "anétodermie diffuse de PELLIZZARI et élastases") (143

- La ligne de partage entre cutis laxa à forme cutanée pure et cutis laxa avec atteintes viscérales est parfois difficile à définir, car les manifestations internes n'ont pas toujours été recherchées systématiquement, en particulier dans les observations anciennes.

II - RACE

=====

- Les observations publiées concernent surtout des sujets de race blanche (Europe, Etats Unis).

- Six cas ont été rapportés chez des Noirs (1, 89, 90, 120, 132).

- Il existe quatre cas originaires des Indes (50, 123, 124, 148) ; une observation d'Amérique du Sud (99).

- MEHREGAN (90) a décrit une famille de trois frères Indiens Canadiens atteints de l'affection.

III - AGE DE DEBUT

=====

- Les histogrammes (tableaux 4, 5, 6) montrent l'âge des malades au début des signes cutanés d'élastolyse. Lorsque l'âge de révélation de la maladie n'est pas signalé, nous l'avons assimilé à l'âge du patient au moment de la publication.

- Sur les 112 cas colligés dans la littérature, 70 sont congénitaux, c'est à dire d'apparition dès la naissance ou diagnostiqués dans la première année de la vie, et 42 sont acquis, débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte.

- Parmi les formes acquises, il existe deux pics de fréquence : entre 10 et 20 ans, comme dans le cas de notre malade n° 1, puis vers la quarantaine comme dans nos observations n° 2 et 3. Il n'existe aucune observation signalée au dessus de soixante ans.

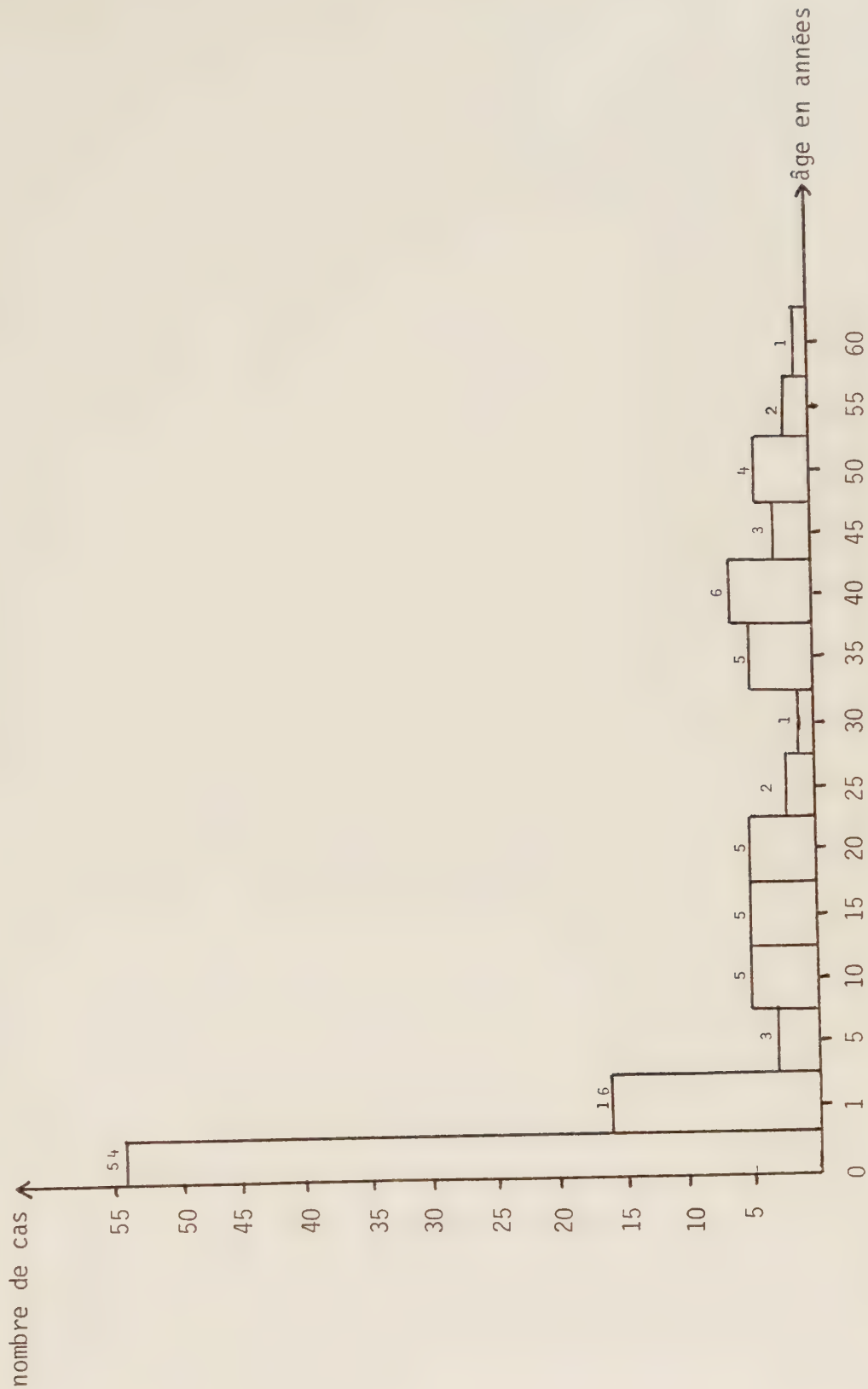
IV - SEXE

=====

La maladie atteint autant l'homme (54 cas sur 112, plus nos trois cas personnels) que la femme (58 cas sur 112).

TABEAU 4

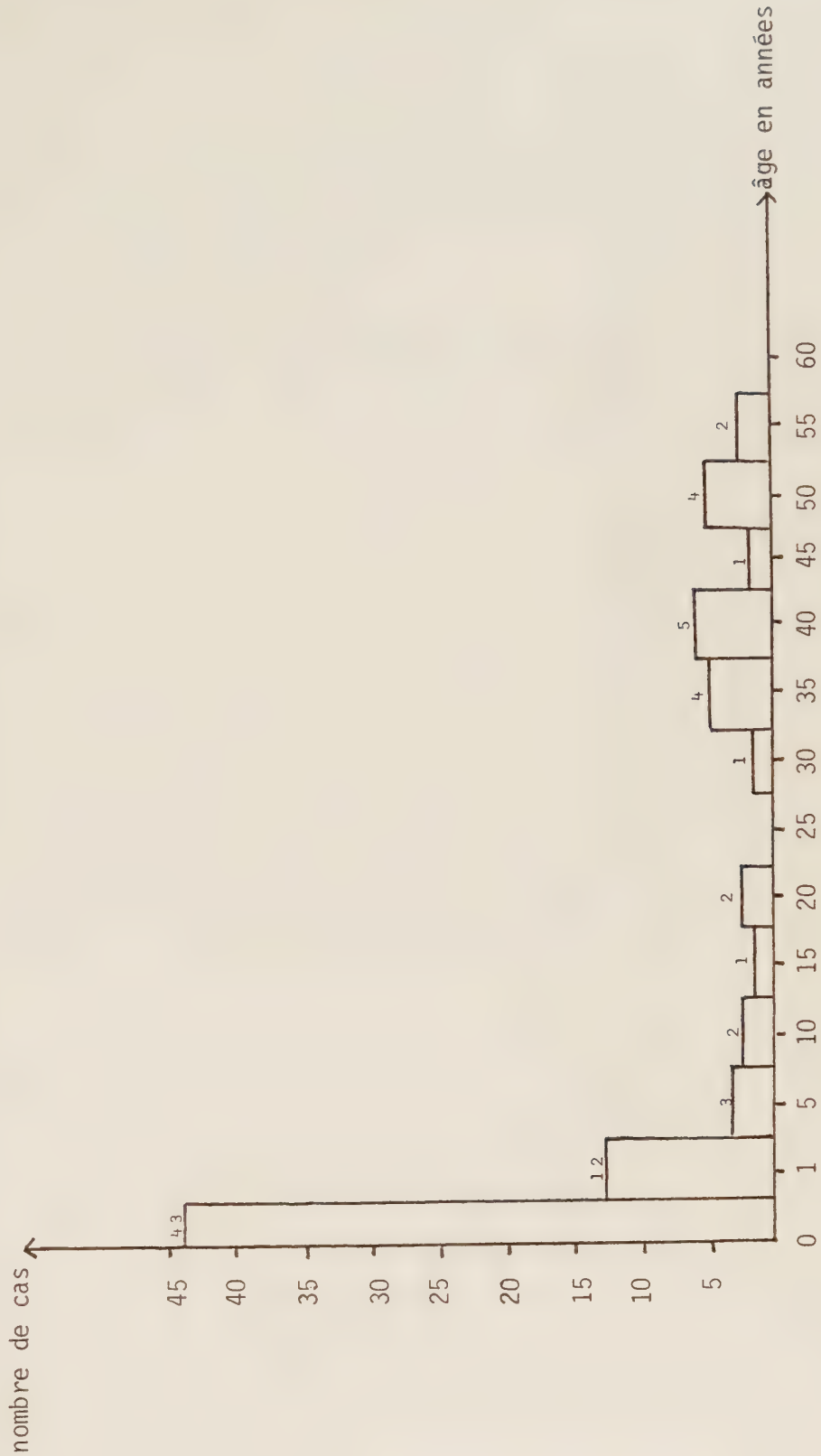
AGE DE DEBUT DES SIGNES CUTANES DANS LES CUTIS LAXA DIFFUSES
(AVEC OU SANS ATTEINTES VISCERALES) (112 CAS)



TABEAU 5

AGE DE DEBUT DES SIGNES CUTANES DANS LES CUTIS LAXA AVEC MANIFESTATIONS VISCERALES

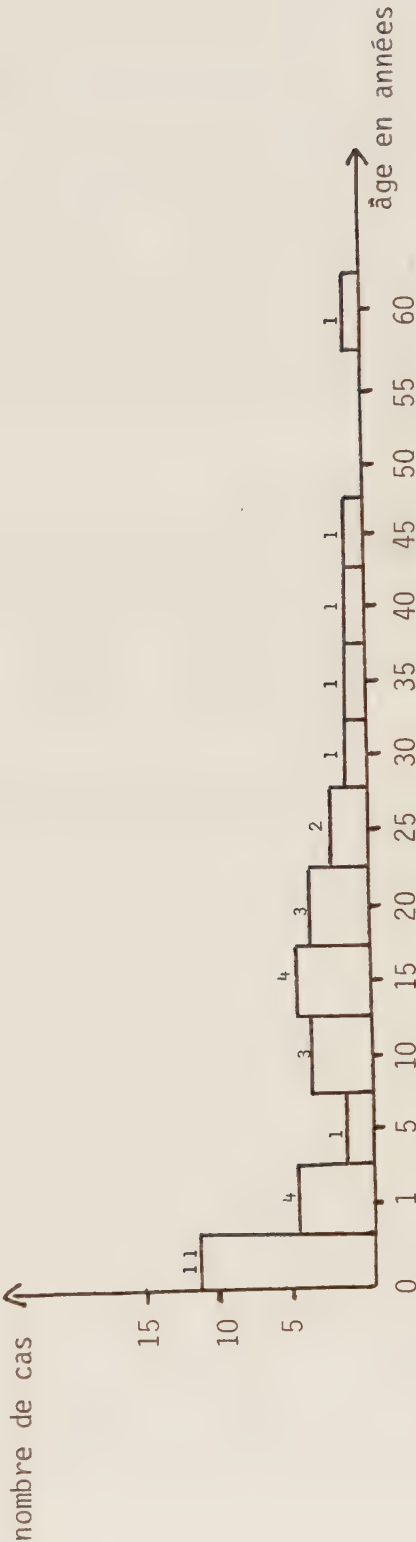
(79 cas)



TABEAU 6

AGE DE DEBUT DES SIGNES CUTANES DANS LES CUTIS LAXA AVEC ATTEINTE CUTANEE ISOLEE

(33 cas)



V - GENETIQUE

=====

Les observations comportant plusieurs cas de cutis laxa dans une même famille ne sont pas rares. En tenant compte de l'article écrit par BEIGHTON en 1972 (11), parmi les 70 formes congénitales de la littérature, nous avons retrouvé une hérédité dans 46 cas (tableaux 7, 8) :

- 11 cas à hérédité autosomique dominante, où l'un des parents ou l'un des enfants est atteint de cutis laxa. Il s'agit presque toujours de formes bénignes, avec atteinte systémique pulmonaire ou cardio-vasculaire peu importante (11).

- 33 cas à hérédité autosomique récessive, où l'on retrouve une consanguinité des parents ou une atteinte simultanée d'un frère ou d'une soeur, mais les parents sont indemnes. L'atteinte cutanée y est toujours sévère et les signes pulmonaires et cardio-vasculaires fréquents. Un grand nombre décède dans l'enfance de complications cardio-respiratoires (11 sur 33) (11).

Comme pour d'autres maladies héréditaires du tissu conjonctif, il est possible que la forme dominante corresponde à une anomalie ou une substitution d'un acide aminé dans la chaîne polypeptidique de la molécule. La forme récessive correspondrait à un défaut enzymatique (BEIGHTON 1972 (11)). De toute manière, la nature du déficit primaire est inconnue.

- BYERS (19) a individualisé chez deux cousins une forme à transmission liée au chromosome X, due à un déficit en lysyl-oxydase. Il s'agit de deux garçons au faciès caractéristique de cutis laxa congénitale, présentant des anomalies squelettiques (pectus excavatum), une légère laxité articulaire et des malformations urinaires ; le relâchement cutané atteint surtout le dos des mains et des pieds. Les deux mères sont soeurs et atteintes de la maladie. Il existe trois autres cas de cutis laxa dans la fratrie. On trouve un déficit en lysyl-oxydase dans les cultures de fibroblastes dermiques des sujets atteints. Enfin, on a montré que cette enzyme, la lysyl-oxydase, est étroitement liée au chromosome X chez la souris tachetée (19).

Dans tous les cas où il a été pratiqué, comme dans notre observation n° 1, le caryotype est normal.

TABLEAU 7

TABLEAU DES FORMES A HEREDITE AUTOMOSOMIQUE RECESSIVE DE CUTIS LAXA

(33 cas : 20 F, 13 M)
(11 décès en bas âge)

AUTEURS	SIGNES CLINIQUES	ANTECEDENTS FAMILIAUX
AGHA cas n° 1 cas n° 2	M Arabe - hernies des parois - luxation congénitale de hanche - diverticule vésical - emphysème pulmonaire - mort subite à 1 an (pas d'autopsie) F Mère noire - hernies des parois - luxation congénitale de hanche + pied talus - retard de croissance post-natal - malformations variées (hypertélorisme, hyperla- xité des doigts, défaut de fermeture des fonta- nelles)	- Parents : cousins germains
ATERMAN (cf BEIGHTON 1972)	3 frères M - anévrisme de l'aorte ascendante - morts dans l'enfance (autopsie)	= 3 frères atteints
BEIGHTON cas n° 5 cas n° 6	M - emphysème pulmonaire - mort à 2 ans (pas d'autopsie) F - atteinte cutanée isolée	- parents consanguins - parents : le père et sa fille (union incestueuse)
BITTEL (1964)	3 soeurs F - RCIU - luxation congénitale de hanche - hyperlaxité articulaire	= 3 soeurs atteintes

CASHMAN (= malade de SESTAK en 1962)	(1957)	F	- emphysème pulmonaire	- parents consanguins
DUPERRAT	(1977)	F	- normale à la naissance, à 1 an urticaire généralisée après piqûre d'insecte, puis relâchement cutané - vue à 22 ans	- parents cousins germains
FITKE	(1942)	3 soeurs F	- luxation congénitale de hanche - RCIU	- parents consanguins = 3 soeurs atteintes
GOLTZ	(1965)	2 frères M	- emphysème pulmonaire - décès à 16 mois du plus jeune (complications <u>cardio-respiratoires</u>) (autopsie)	= 2 frères atteints - parents et 1 soeur normaux
HIDANO	(1965)	F	- emphysème pulmonaire - élastomes perforants serpigneux (faces latérales du thorax) - atteinte à 10 ans ; vue à 33 ans	- parents cousins germains - 1 soeur atteinte de cutis laxa à 11 ans ; décédée à 25 ans de tuberculose pulmonaire - 2 frères indemnes
KAYE	(1976)	F cas n° 1 cas n° 2	- prolapsus rectal - sténose supra-valvulaire pulmonaire clinique M - atteinte purement cutanée	= frère et soeur (+ ichtyose lamellaire)

AUTEURS		SIGNES CLINIQUES		ANTECEDENTS FAMILIAUX
MEHREGAN	(1978)			
	cas n° 1	M	- emphysème pulmonaire - <u>décès à 9 semaines</u> (occlusion intestinale) (autopsie)	= 3 frères et soeurs d'une même famille - 1er enfant indemne
	cas n° 2	F	- emphysème pulmonaire - <u>décès à 3 mois 1/2</u> (pneumopathie fébrile) (autopsie)	
MEINE	(1974)	F	- <u>décès après 3 heures de vie</u> (poumons collabés) (autopsie)	
		frère et soeur M + F	- emphysème pulmonaire - sténoses de l'artère pulmonaire - aorte tortueuse	- parents consanguins = frère et soeur atteints
MENDOZA	(1968)			
	cas n° 1	F	- oedème + prolapsus rectal - souffle systolique au bord gauche du coeur - drépanocytose	= frère et soeur atteints
	cas n° 2	M	- hernie inguinale opérée à 2 ans - hyperlaxité articulaire phalangienne - retard mental	
PHILIP	(1978)	F	- RCIU - luxation bilatérale de hanche - hyperlaxité articulaire - emphysème pulmonaire - hernies inguinales - dilatation des veines de l'abdomen	

REISNER cas n° 1 (1971)	F - RCIU - luxation congénitale de hanche - hyperlaxité articulaire	- parents consanguins = 2 soeurs atteintes
cas n° 2	F - RCIU - luxation congénitale de hanche - hyperlaxité articulaire - veines dilatées, hypertrichose - hypertélorisme, épicanthus	
SAYERS cas n° 1 (1975)	M - emphysème pulmonaire - mort à 1 an 1/2 (autopsie)	- frère aîné atteint
cas n° 2	- emphysème pulmonaire - mort à 6 mois (autopsie)	- 1 frère atteint décédé à 9 semaines - 1 autre frère atteint
SIEGMUND (1938)	M - emphysème pulmonaire	- frère atteint
WEIR 1977)	F Indienne - sténoses multiples de l'artère pulmonaire - dilatation de l'arc aortique et allongement de l'aorte	

RCIU = retard de croissance intra-utérin

- 000 -

TABLEAU DES FORMES A HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE DE CUTIS LAXA

(11 cas : 6 M ; 5 F)

AUTEURS	SIGNES CLINIQUES	ANTECEDENTS FAMILIAUX
BALBONI (1963)	M - Angiographie : anomalie de l'aorte et des gros vaisseaux	- père et oncle : atteints - père : même anomalie vasculaire radiologique
BEIGHTON Cas n° 2 Cas n° 3 Cas n° 4	F - Petite CIV (clinique) F - Atteinte cutanée isolée M - Atteinte cutanée isolée	- Soeur (= cas de LEWIS) et mère (= cas n° 3) atteintes - Mère des cas n° 2 et de LEWIS - mère, oncle, grand-père maternels : atteints
GRAF (1836)	M - Pas d'atteinte viscérale - Début à 47 ans	- grand-père (à 47 ans)) atteints de - oncle (à 43 ans)) la même fa- - tante (à 45 ans)) çon
HAYDEN (1968)	M - Sténoses multiples périphériques de l'artère pulmonaire (angiographie) - Aorte et gros vaisseaux tortueux	- père, tante, grand-mère, arrière-grand-mère parternelles : atteints
KOPP (1888)	M - Pas d'atteinte viscérale	- fils atteint à 8 ans
LEWIS (= cas n° 1 de BEIGHTON 1972)	F - Pas d'atteinte viscérale	- mère et soeur : atteintes
ROSSBACH (1884)	M - Début à 48 ans - atteinte cutanée isolée	- père atteint
SESTAK (1962)	F - Atteinte cutanée isolée	- père atteint
TALBOT (1923)	F - Atteinte cutanée isolée	- mère atteinte

VI - CIRCONSTANCES DECLENCHANTES

=====

Nous reviendrons sur le problème des éruptions cutanées inflammatoires qui précèdent le début de la cutis laxa.

Parmi les 42 observations de cutis laxa généralisées acquises, on observe dans certains cas des affections pré-existantes d'importance moins significative :

- On retrouve dans 9 observations des réactions cutanées à des antibiotiques notamment à la PENICILLINE (52, 94, 96, 121, cas n° 2 et 3 de HARRIS (1978) (60), le cas de LALLY (1974) (78) avec oedème du visage ; lésions à type d'érythème polymorphe durant plusieurs mois dans l'observation n° 1 de REED (107) ; KERL (72) a décrit des lésions pré-existantes papulo-vésiculeuses proches cliniquement et histologiquement de la dermatite herpétiforme, succédant à une otite traitée par la Pénicilline).

- Les 2 malades présentées par WILSCH (150) ont développé un relâchement cutané dans les suites d'un accouchement.

- Les observations de BETTMAN (13), GOTH (52) et NANKO (95) font suite à un amaigrissement massif.

- La malade de BARRIERE (6) a été traitée pendant 17 ans par corticothérapie générale pour une polyarthrite rhumatoïde.

- Le cas de SHAH (123) a débuté après la convalescence d'une typhoïde.

- Dans notre observation n° 1, une lécite aigue bulleuse avait été considérée par le malade comme la cause de sa maladie, avant que le relâchement cutané atteigne d'autres territoires que la face.

- oOo -

ETUDE CLINIQUE

I - LES MANIFESTATIONS CUTANÉES : LA CUTIS LAXA

=====

A/ Mode de début

1/ Le relâchement cutané peut apparaître d'emblée sans manifestation cutanée préalable. Cependant, qu'il s'agisse de formes congénitales ou acquises, on retrouve dans de nombreuses observations des manifestations dermatologiques antérieures, dont la fréquence est trop élevée pour qu'il s'agisse d'une simple coïncidence.

a) Des oedèmes diffus ou prédominant aux extrémités persistent pendant quelques semaines avant que se constitue la cutis laxa (6 cas).

- On les observe surtout dans les formes congénitales. Il s'agit parfois d'un oedème généralisé avec peau tendue, luisante, pâle, comme dans les observations de RASPI (106) et SCHREIBER (120). Dans le cas de ROSSI (117), les oedèmes avaient un caractère migrateur. La maladie du cas n° 2 de SAYERS (119) avait débuté par un oedème périorbitaire.

- On retrouve ces oedèmes prémonitoires dans certaines cutis laxa acquises : c'est le cas de WANDERER (146) avec oedème de la face, de SOUQUES (130).

b) Des éruptions cutanées de caractère inflammatoire sont très fréquemment retrouvées.

- Il s'agit le plus souvent de plaques érythémateuses oedémateuses, qui ressemblent à une urticaire, mais qui ne sont pas prurigineuses. C'est le cas des observations de DEPAOLI (34), ENGELKE (38), SHARMA (124), SOUQUES (130). Dans l'observation de DUPERRAT (37), forme à transmission récessive probable du fait de la consanguinité des parents, le relâchement cutané fait suite à une urticaire généralisée après piqure d'insecte. Dans la communication personnelle de Mme JABLONSKA (1977) (67), la laxité cutanée, qui débute au visage, succède à une éruption urticarienne fébrile, non prurigineuse, du tronc. Les lésions urticariennes étaient particulièrement importantes dans nos observations n° 2 et 3.

- Parfois, il s'agit d'éruptions vésiculeuses du tronc et des membres dans le cas n° 2 de REED (107), ou d'exanthème bulleux dans l'observation de Mme JABLONSKA (1966) (66). Le malade de WARIN (147) a présenté pendant 3 ans avant le relâchement cutané, une éruption vésiculeuse proche de la dermatite herpétiforme, puis urticarienne et purpurique, améliorée par la SULFAPYRIDINE.

- Dans l'observation de NANKO (95), le relâchement cutané s'est développé 2 ans après une éruption faite de larges placards érythémateux, à évolution centrifuge, proches de l'érythème perstans, et après un amaigrissement de 10 kgs.

- Pendant toute l'évolution de sa maladie, notre cas n° 1 a présenté des papules nodulaires, rosées, non prurigineuses, de quelques centimètres de diamètre, sur la partie supérieure du thorax et le décolleté, donnant un aspect gaufré à la peau.

Au total, les éruptions érythémateuses inflammatoires sont rencontrées dans 10 observations de la littérature, auxquelles nous rajoutons nos 3 cas personnels (soit 11 % des cutis laxa en général, et 29 % des cutis laxa acquises).

2/ Par ailleurs il a été décrit des associations morbides moins fréquentes dont le rapport avec l'élastolyse est peu évident.

- 3 cas de myélome osseux multiple (HASHIMOTO (61) avec oedème généralisé succédant à chaque cure de MELPHALAN ; LALLY (78) ; SCOTT (121)).

- La cutis laxa est associée à une urticaire pigmentaire dans le cas de KLEHR (74), à une ichtyose lamellaire dans l'observation de LANGHOF (79) et dans les 2 cas de KAYE (1976) (71).

- Le malade de MARSHALL (1960) (87) a présenté pendant 15 ans un eczéma séborrhéique présternal.

- La laxité cutanée n'a pas nécessairement la même topographie que l'éruption pré-existante. C'est le cas n° 2 de REED (107) où le relâchement cutané du visage fait suite à une éruption vésiculeuse du tronc et des membres. Dans notre observation n°1, succédant à une lucite du visage, la cutis laxa est diffuse, atteignant des zones non exposées au soleil.

- On ne retrouve qu'une observation associée à des élastomes perforants serpiginieux (64), alors que cette lésion est fréquente dans d'autres dystrophies du tissu élastique comme le pseudo-xanthome élastique.

B/ Période d'état

Le tableau clinique de la cutis laxa constituée est particulièrement évocateur. La peau forme des plis flasques sur tout le corps, particulièrement au visage et autour des yeux où le tégument est normalement plus lâche. La peau est mobile sur les plans profonds, mais a perdu son élasticité : étirée, elle ne reprend que lentement sa position initiale. Sa couleur, sa consistance, son épaisseur, sa sensibilité sont normales. Les annexes ne sont pas modifiées et il n'existe aucun trouble subjectif en dehors de la gêne esthétique. La peau ne montre pas de fragilité particulière et les cicatrices sont de bonne qualité.

La constitution de la cutis laxa est en général progressive, mais rapide et d'emblée diffuse. Parfois, l'affection commence au visage et suit une évolution descendante, atteignant le cou, le tronc, puis les membres dont les extrémités sont en général respectées (75). Dans quelques cas, la maladie commence par un blépharochalasis (20, 119, 132). Dans d'autres observations, l'extrémité céphalique est paradoxalement épargnée (38, 52, 64, 73, 124, 149).

C'est au niveau du visage que les lésions sont les plus importantes, donnant un aspect triste et très sénile. Chez les enfants, cet aspect est particulièrement spectaculaire et émouvant. Mais les autres traits morphologiques de la peau sénile font défaut. La malade de CURTIS (27) avait une apparence de petite vieille à trois mois. La patiente de 16 ans décrite par BEIGHTON (1970) (10) semblait plus âgée que sa mère. LEWIS (82) décrit une petite fille de 6 ans, surnommée "grand-mère" à l'école. A 24 ans, notre malade n° 1 en paraissait 50.

Le front est parsemé de sillons profonds, les plis naso-géniens et sous-mentonniers sont très marqués. La ptose palpébrale peut gêner la vision, mais l'oeil lui-même est normal (20, 132). Les énormes bajoues, les oreilles allongées, rappellent la gueule d'un chien bouledogue. L'enfant n° 1 décrit par Mc KUSICK (85) bavait de façon continue du fait de la laxité de la lèvre inférieure. Le cuir chevelu peut être atteint, mais les phanères sont respectées.

Au niveau du tronc, l'enfant flotte dans sa peau comme un vêtement trop large pour lui (23). "Les seins tombent comme ceux des furies antiques " (130). L'abdomen est recouvert d'un tablier plissé qui retombe et cache les organes génitaux externes en position verticale.

Aux membres, la cutis laxa respecte en général les extrémités et prédomine dans les régions proximales. L'excès de peau est particulièrement visible aux aisselles : "lors de l'abduction, un grand bandeau de peau retombe sur l'ais-selle comme le voile d'un navire encalminé" (23). Les fesses sont classiquement en blague à tabac, les cuisses réalisent l'aspect de la culotte de zouave. Une exception doit être faite aux deux cas décrits par BYERS (19) où le relâchement cutané prédomine aux dos des mains et des pieds.

En outre, dans la forme congénitale, le visage a une morphologie particulière (11, 19, 50, 57, 71, 75, 91, 106, 107, 148) : il existe une longue lèvre supérieure, un nez légèrement crochu, avec une bosse dorsale, une longue columelle, une large ensellure, aux narines éversées, alors que dans les autres variétés de cutis laxa, le nez a une morphologie normale. Les paupières supérieures sont relâchées (19). Les lobes de l'oreille sont allongés.

C/ L'atteinte muqueuse

Elle n'est pas rare. RASPI (106) a noté de nombreux plis muqueux à la face interne des joues et une langue plicaturée. SCHREIBER (120) signale une mucocèle sublinguale chez un nourrisson de 1 mois. GOLTZ (51) a observé une langue plicaturée, une muqueuse pharyngée épaissie, une voix grave avec des cordes vocales allongées en laryngoscopie. SCOTT (121) a noté un allongement de la glotte. Une voix grave, rude, de type post-pubère, est souvent retrouvée (22, 61, 62, 89, 95). Un diverticule du plancher de la bouche est noté par BETTMAN (13). Notre malade n° 3 présentait une luette trop longue.

En fait, sur les 112 cas retrouvés dans la littérature, 79 comportent des manifestations internes qui justifient le terme d'Elastolyse Diffuse.

II - LES MANIFESTATIONS VISCERALES

=====

A/ L'appareil respiratoire

L'atteinte pulmonaire est l'association pathologique viscérale la plus fréquente et la plus caractéristique de la cutis laxa diffuse, que la maladie soit congénitale ou acquise.

Elle est caractérisée par un emphysème pulmonaire diffus très inhabituel par sa date d'apparition (nourrisson ou adulte jeune) et son évolution très rapide en quelques mois ou années vers une insuffisance respiratoire grave et la mort dans un tableau d'insuffisance ventriculaire droite.

Les signes cliniques ne présentent pas de particularité : ce sont ceux de l'emphysème panlobulaire diffus (60) :

- le malade se plaint d'une dyspnée d'effort, parfois d'une toux avec expectoration
- la radiographie pulmonaire montre des bulles des bases
- la spirométrie objective un trouble ventilatoire obstructif avec :
 - . diminution du VEMS (volume expiratoire maximal seconde), non réversible sous bronchodilatateur
 - . augmentation du volume résiduel
- la diffusion de l'oxyde de carbone est diminuée, ce qui témoigne de la raréfaction vasculaire anatomique
- la compliance statique est augmentée.

En dehors de l'insuffisance respiratoire, cet emphysème peut se compliquer de bronchite chronique, bronchiectasies (11), asthme et pneumopathies avec atélectasie (23, 51, 60). Parfois, la défaillance cardiaque peut résulter d'une obstruction des voies aériennes supérieures par un tissu mou autour des replis ary-épiglottiques (22) ; c'est une indication de trachéotomie.

L'emphysème pulmonaire est fréquemment retrouvé (41 sur les 112 cas publiés, avec nos observations n° 1 et 3 : 38 %) et réalise un signe de

mauvais pronostic (14 décès soit 12 %). Il est plutôt l'apanage du garçon (29 garçons dont 17 formes congénitales et 12 formes acquises, 10 décès) que de la fille (12 filles, dont 8 formes congénitales, 4 acquises, 4 décès).

Dans notre observation n° 1, les premiers signes cliniques d'emphysème sont apparus 4 ans après le début de l'atteinte cutanée, et la mort est survenue 4 ans après le début des manifestations pulmonaires, du fait de celles-ci. Notre malade n° 3 présentait également un minime emphysème pulmonaire, peu invalidant.

En dehors de l'emphysème, les autres manifestations respiratoires sont un cas de pneumothorax par rupture bronchique sans emphysème (84) et un cas de trachéobronchomégalie (syndrome de MOUNIER-KUHN) associée à un emphysème (146).

B/ Les manifestations cardio-vasculaires

Si l'on écarte les signes de coeur pulmonaire chronique secondaires à l'emphysème, les manifestations cardio-vasculaires propres à l'élastolyse diffuse ne sont pas rares, mais n'ont pas toujours fait l'objet d'explorations par cathétérisme cardiaque droit ou angiographie.

BALBONI en 1963 (5) a été le premier à parler d'anomalies vasculaires qu'il a objectivées par artériographie.

1/ Les sténoses multiples périphériques des branches de l'artère pulmonaire sont signalées dans 10 cas (soit 9 %).

- WEIR (148) les a bien décrites :

- . sur le plan clinique : souffle systolique éjectionnel audible sur tout le précordium, à foyer maximum au deuxième espace intercostal gauche
- . signes d'hypertrophie ventriculaire droite sur l'électrocardiogramme
- . hypertension artérielle pulmonaire au cathétérisme des cavités cardiaques droites ; dans le cas de WEIR (148), la pression moyenne dans l'artère pulmonaire avoisinait 58 mm Hg.
- . l'angiographie par voie veineuse montre des sténoses multiples étagées périphériques des branches de l'artère pulmonaire avec dilatations anévrysmales post-sténotiques.

- Le diagnostic est purement clinique dans les observations publiées par HASHIMOTO (61), KAYE (71), KOBLENZER (75), MAXWELL (89).

- Dans d'autres cas, il a été pratiqué un cathétérisme droit et une angiographie pulmonaire (5, 62, 91, 93, 146).

- Enfin, certaines anomalies de l'artère pulmonaire ont été découvertes à l'autopsie, avec à l'examen macroscopique une paroi plus épaisse que celle de l'aorte (cas n° 2 de GOLTZ (51)), et une destruction histologique des fibres élastiques de la limitante élastique interne du vaisseau (REED n° 1 (107)).

2/ Une ectasie aortique est signalée dans 14 observations (soit 12 %)

- 7 cas sont mortels : dans les observations de BETTMAN (13), GOLTZ n° 2 (51), HARRIS (60), les 3 frères décrits par ATERMAN (3) ; chez le malade n° 1 de REED (107), le décès se fait par rupture de l'aorte thoracique avec hémithorax. Dans ces observations, les constatations sont autopsiques.

- Dans les autres cas, l'atteinte aortique est prouvée par les examens angiographiques : GOLTZ n°1 (51) où la paroi aortique est deux fois plus large que normalement ; HAYDEN (62) où l'arc aortique est large et tortueux ; WAGSTAFF (145) ; BALBONI (5) qui montre une coarctation aortique ; dans le cas de WEIR (146), il existe une dilatation et un allongement de l'arc aortique ; les 2 cas de MEINE (91) présentent une aorte tortueuse et dilatée.

3/ Il existe des malformations vasculaires variées avec vaisseaux tortueux, en "tire-bouchon", similaires aux malformations vasculaires du syndrome de MENKES. HAYDEN (62) note des anomalies du tronc innominé, des veines pulmonaires tortueuses, des carotides larges et tortueuses. LINARES (83) montre des artères carotides tortueuses à l'angiographie. Dans le cas de WAGSTAFF (145), les artères carotides sont tortueuses, les artères vertébrales spiralées, ce qui explique des épisodes cloniques du visage et des membres sans perte de connaissance. Dans l'observation de BALBONI (5), les gros vaisseaux supra-aortiques sont tire-bouchonnés, ainsi que dans les 2 observations de MEINE (91).

4/ Un souffle systolique de type communication interventriculaire est entendu sur le précordium dans les observations n° 2, 4 et 6 de BEIGHTON (1972) (11), dans celles de CHADFIELD (22) et MENDOZA (92).

5/ On trouve sur vérification anatomique, des lésions d'infarcus du myocarde dans l'observation n° 1 de REED atteignant un homme de 59 ans (107).

6/ Deux auteurs signalent une hypertension artérielle systémique transitoire peut-être liée à des tortuosités des artères rénales (91, 145).

7/ HIDANO (64), par pléthysmographie photoélectrique des doigts, a observé une diminution de l'élasticité de la paroi artérielle.

8/ Enfin, notre malade n° 3 présentait des varices, dont l'examen histologique après stripping, montrait un réseau élastique par place totalement absent, par place normalement constitué. Ce fait n'est retrouvé dans aucun autre cas publié dans la littérature.

C/ Les manifestations digestives

L'atteinte digestive se manifeste par des diverticules qui atteignent le tractus du plancher de la bouche au rectum, mais qui le plus souvent n'ont pas de traduction clinique.

Les lésions les plus souvent rencontrées dans la littérature sont (20 observations) :

- diverticules de l'oesophage (cas congénitaux de SCHREIBER (120), GOLTZ (51) ; cas acquis de BETTMAN (13), REED (107), HARRIS (60), notre observation n° 3).

- dyskinésie oesophagienne avec dysphagie (143)

- hernie hiatale (1, 34, 51, 60, 74, 107 et nos observations n° 1, 2 et 3). Elles peuvent être responsables, par leur taille, de détresse respiratoire comme dans les deux cas congénitaux de MEINE (91), ou de lésions d'oesophagite peptique (132).

- éventration diaphragmatique (78, 91)

- diverticules de l'estomac, du duodénum (51, 120)

- fibromatose diffuse gastrique : Mc CARTHY (84) en fait une dystrophie du tissu conjonctif plutôt qu'une simple coïncidence.
- deux cas d'ulcère gastro-duodénal (87, 107)
- un cas de dilatation de la vésicule biliaire (107)
- sténose du pylore opérée à 6 semaines dans l'observation de CHADFIELD (22), retrouvée dans l'observation n° 5 de BEIGHTON (11)
- SCHREIBER (120) rapporte une association à un diverticule de MECKEL

- nombreux cas de diverticules de l'intestin grêle et du colon (13, 50, 51, 95, 120). Le malade de BETTMAN (13) subit trois interventions chirurgicales successives pour rupture de l'oesophage, rupture d'un diverticule colique, rupture du diaphragme. La malade de THANING (132) est hospitalisée pour rectorragies sur diverticules coliques.

- diverticules du recto-sigmoïde (MEINE) (91)
- malposition intestinale acquise (17, 18, 120)

D/ Atteinte des parois

Les hernies inguinales, ombilicales, obturatrices, les dysplasies de la musculature abdominale, les éventrations post-opératoires, sont particulièrement fréquentes. Etant donné l'extrême banalité des hernies, nous les considérons comme une manifestation d'élastolyse diffuse dans la mesure où elles sont multiples et récidivantes après traitement chirurgical (1, 11, 21, 22, 51, 60, 78, 83, 84, 90, 91, 92, 102, 106, 107, 120, 121, 123, 140, 145).

Le malade de notre observation n° 3 avait subi deux cures chirurgicales de hernie inguinale bilatérale.

Nous en rapprochons les manifestations uro-génitales.

E/ L'atteinte uro-génitale

- Les prolapsus recto-génitaux à type de rectocèle, cystocèle, prolapsus utérin, sont fréquemment retrouvés et remarquables dans les formes congénitales (11, 71, 90, 92) ; ils se rencontrent également dans les formes acquises (20, 60, 71, 78, 120, 121).

- On trouve des diverticules vésicaux dans quelques observations (1, 19, 51, 85, 89, 91, 120).

- AGHA (1) décrit une hydronéphrose par obstruction de la jonction pyélo-urétérale, HAJJAR (57) des uretères dilatés et tortueux. Le cas de KERL (72) montre une ptose rénale droite.

F/ Appareil loco-moteur

- Une hyperlaxité articulaire est retrouvée dans un cas d'élastolyse acquise (13) et dans sept cas congénitaux (1, 19, 31, 37, 92, 94).

- Il existe une luxation congénitale bilatérale de hanche dans les observations de DEBRE-SEMELAGNE (32), VERGER (141), dans les deux cas décrits par AGHA (1) associée à un pied talus.

- La luxation congénitale de hanche peut être associée à un retard de croissance intra-utérin et à une hyperlaxité articulaire. FITTKE (42) en décrit un cas, BITTEL-DOBZYNSKA (15) trois observations, et REISNER (108) deux observations ; les six cas atteignent des filles selon un mode de transmission autosomique récessif, si bien que REISNER (108) émet l'hypothèse que le retard de croissance intra-utérin signe une forme plus sévère d'élastolyse diffuse, qui serait léthale chez le fœtus mâle. En fait, PHILIP (102) décrit un cas atteignant un garçon.

- Des malformations osseuses diverses ont été décrites :

- . le malade de CHADFIELD (22) présente une ostéochondrodysplasie
- . les deux observations de BYERS (19) ont un pectus excavatum et un thorax en carène.
- . DEBRE-MARIE (31) décrit des malformations variées (absence de suture des os du crâne, genu valgum)
- . le malade de PALOU (99) a plusieurs clavicules
- . celui de RASPI (106) présente une anodontie
- . celui de SHARMA (124) a une cyphoscoliose
- . notre malade n° 1 présentait un pied plat bilatéral grave, avant les premiers signes de cutis laxa.

G/ Atteinte endocrinienne

- On doit signaler l'impuissance du malade de BETTMAN (13), avec, à l'autopsie, atrophie testiculaire et prédominance des cellules éosinophiles dans l'hypophyse. Le cas de MARSHALL (1960) (87) montre une impuissance dont l'origine n'est pas précisée.

- Une aménorrhée a été signalée deux fois (64, 124). Mais dans l'ensemble, en dehors du préjudice psycho-social induit par la maladie, l'élastolyse diffuse n'influe pas sur la fécondité. Les deux cas de WILSCH (150) sont apparus après une grossesse menée normalement à terme.

- Le malade n° 2 de HARRIS (60) présente une insuffisance antehypophysaire et surrénale, et le malade n° 3 un myxoedème.

H/ Manifestations oculaires

Elles sont exceptionnelles, à la différence d'autres dystrophies du tissu conjonctif. On décrit :

- un anneau cornéen (51)
- des dépôts cristallins cornéens (74)
- SCHREIBER (120) observe dans le cas n° 2 un ectropion avec entropion
- dans 3 observations, la maladie commence par un blépharochalasis (20, 119, 132).

I/ Développement psychique

En dehors d'une timidité induite par le retentissement social de la dermatose, le développement psychique est normal.

Au terme de cette étude, il existe dans la cutis laxa diffuse :

- des formes congénitales (70 cas)
- et des formes acquises (42 observations + nos 3 observations personnelles) ;
celles-ci peuvent s'installer :
 - . d'emblée, sans signe cutané antérieur
 - . ou après des manifestations inflammatoires cutanées.

Les groupements symptomatiques retrouvent :

- des formes cutanées pures dans 33 observations (soit 28 % des cas)
- des formes cutanées avec manifestations internes, justifiant le terme d'Elastolyse Diffuse, dans 82 cas (soit 71 % des cas).

On peut, d'autre part, soulever l'hypothèse de formes viscérales d'élastolyse diffuse, sans manifestation cutanée clinique, pouvant correspondre par exemple à certains emphysèmes pulmonaires idiopathiques du sujet jeune ou à certains anévrysmes aortiques isolés. A notre avis, aucune étude actuelle de la littérature ne paraît répondre à cette question.

TABLEAU 9

TABLEAU RECAPITULATIF DES MANIFESTATIONS CLINIQUES
DES 112 CAS DE LA LITTERATURE ET DES 3 CAS PERSONNELS

Manifestations cutanées inflammatoires antérieures	10 + obsv. pers. n° 1, 2, 3	11 %
Manifestations respiratoires : emphysème pulmonaire	41 + obsv. pers. n° 1, 3 14 décès	38 % 12 % décès
Manifestations cardio-vasculaires	39 + obsv. pers. n° 3	35 %
- sténoses de l'artère pulmonaire	10	9 %
- ectasie aortique	14 7 décès	12 % 6 % décès
- vaisseaux tortueux	6	5 %
- divers	9	8 %
- varices	obsv. pers. n° 3	1 %
Manifestations digestives	20 + obsv. pers. n° 1, 2, 3	20 %
Atteinte des parois	24 + obsv. pers. n° 3	22 %
Atteinte uro-génitale	20	17 %
Appareil loco-moteur	23 + obsv. pers. n° 1	21 %
Décès	20 + obsv. pers. n° 1	19 %

EVOLUTION

I - EVOLUTION DES SIGNES CUTANES

=====

En général, la cutis laxa progresse de façon inexorable vers l'aggravation. Les interventions de chirurgie plastique donnent de bons résultats immédiats, mais sont rapidement suivies de récurrences, surtout dans les formes acquises encore évolutives (13). Le malade finit par ressembler à un grand vieillard. Le préjudice esthétique est toujours majeur, gênant la vie sociale du sujet.

Dans sept observations, on observe une diminution spontanée de la laxité cutanée comme si l'enfant avait grandi dans sa peau trop large (17, 31, 37, 66, 99, 120, 128). La malade décrite par LINARES (83), atteinte de cutis laxa congénitale, issue d'une mère traitée par PENICILLAMINE, a même guéri spontanément à l'âge de quatre mois.

WILSCH (150) a publié un cas d'évolution inchangée sur 25 ans, d'une cutis laxa apparue à 23 ans après une grossesse. La malade n° 1 de BEIGHTON (11) (avec un recul de 32 ans) n'a présenté qu'une atteinte cutanée avec hernie inguinale. Le cas de FERREIRA (39) a eu une évolution purement cutanée sur 25 ans. Nos cas personnels n° 2 et 3 semblent de gravité moyenne, avec une évolution stable sur 10 ans pour l'observation n° 2, et sur 7 ans pour l'observation n° 3.

En fait, la plupart des observations publiées manquent de recul entre l'âge de révélation de la cutis laxa et la date de la publication.

II - EVOLUTION GENERALE

=====

Le pronostic vital à long terme est très variable ; de toute façon, il est difficile à évaluer à partir des données de la littérature. En effet, seules sont mentionnées les évolutions fatales, les autres sont parfois imprécises.

L'emphysème pulmonaire se complique rapidement de manifestations infectieuses, et surtout d'insuffisance respiratoire irréversible avec retentissement cardiaque droit, et décès, comme dans notre observation n° 1 (14 cas décédés d'emphysème pulmonaire, soit 12 %).

La mort peut également survenir par rupture d'anévrisme aortique (7 cas, soit 6 %).

D'après le tableau 10, nous retrouvons parmi les observations publiées dans la littérature et personnelles :

- 21 décès sur 115 cas (soit 19 %)
- une prédominance masculine pour les décès (17 garçons, 4 filles)
- 15 formes congénitales (dont 11 formes à transmission autosomique récessive) et 6 formes acquises
- le décès se fait en moins de deux ans pour les formes congénitales, et dans un délai moyen de 14 ans à partir du début des signes cutanés pour les formes acquises.

Parmi les formes congénitales, le type à transmission autosomique récessive de cutis laxa est plus grave, avec un plus grand risque de complications vitales, une atteinte cutanée plus importante et un décès dans l'enfance par complications cardio-vasculaires (11 cas sur 33). Le type dominant semble plus bénin, comportant moins d'atteinte systémique, et n'est jamais léthal (BEIGHTON, 1972) (11).

TABLEAU 10

CAS DECEDES

AUTEURS	SEXE	TRANSMISSION	AGE DEBUT SIGNES CUTANES	AGE DECES	CAUSES DU DECES
AGHA (1978) n° 1	M	récessive	naissance	1 mois	complications respiratoires
ATERMAN (1972) 3 cas	3 M	récessive	?	dans l'en- fance	anévrisme aorte ascendante (autopsie)
BEIGHTON (1972) n° 5	M	récessive	naissance	2 ans	complications cardio-respi- ratoires
BETTMAN (1955) n° 1	M	acquise	49 ans	52 ans	anévrisme aorte descendante (autopsie)
CHRISTIAENS (1954)	F	congénitale	naissance	2 ans	emphysème pulmonaire (autopsie)
GILL (1974)	F	congénitale	naissance	12 jours	fausse route alimentaire (hernie hiatale)
GOLTZ (1965) n° 2	M	récessive	naissance	16 mois	détresse respiratoire (autopsie : anévrisme aorte)
HARRIS (1978) n° 3	M	acquise	50 ans	63 ans	rupture aorte thoracique
LANGHOF (1960)	M	acquise	20 ans	44 ans	autopsie : angéite à cel- lules géantes

MEHREGAN	(1978)	n° 1	M	récessive	16 jours	9 semaines	occlusion intestinale sur hernie inguino-scrotale (autopsie)
		n° 2	F	récessive	naissance	3 mois 1/2	emphysème (autopsie)
		n° 3	F	récessive	naissance	3 heures	autopsie : poumons collabés
MOULIN	(observation n° 1)		M	acquise	17 ans	24 ans	emphysème pulmonaire
PRICE	(1970)		M	acquise	31 ans	40 ans	emphysème pulmonaire
REED	(1971)	n° 1	M	acquise	40 ans	59 ans	mort subite (autopsie : di- latation aortique + emphy- sème)
ROSSI	(1928)		M	congénitale	naissance	3 mois	cachexie par diarrhée
SAYERS	(1975)	n° 1	M	récessive	?	1 an 1/2	autopsie : emphysème pulmo- naire
		n° 2	M	récessive	?	6 mois	autopsie : emphysème pulmo- naire
SCHREIBER	(1961)	n° 4	M	congénitale	naissance	16 mois	autopsie : bronchopneumonie + coeur pulmonaire chronique

TRAITEMENT

I - TRAITEMENT MEDICAL

=====

+ Il n'existe aucun traitement étiologique et il n'a été pratiqué que des essais thérapeutiques basés sur des hypothèses pathogéniques.

- Mme JABLONSKA (1966) (66) fait un essai de DISULONE, plusieurs cures de 10 jours espacées de 5 jours. Elle constate une disparition des lésions inflammatoires, 10 ans après, une régression de la laxité sur les extrémités.

- Le traitement de MONNET par le FLACITRAN, chélateur magnésien est un échec sur une cutis laxa apparue après une éruption à la PENICILLINE (94).

- NANKO (95), sur une forme acquise post-inflammatoire, fait un essai de PENICILLAMINE qui est inefficace, puis d'AZATHIOPRINE dont on ne connaît pas les résultats.

- En raison d'une cuprémie basse, le malade de notre observation n° 2 a subi une cure de 5 semaines de CUPROXANE en suppositoire; trois années après, l'évolution est stable.

- La corticothérapie générale prescrite devant les poussées d'urticaire de notre malade n° 3 a été inefficace.

+ Le traitement de l'élastolyse diffuse est purement symptomatique : antibiotiques en cas de surinfections pulmonaires, digitalo-diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque, corticothérapie générale pour traiter l'emphysème.

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL

=====

La chirurgie plastique est souvent pratiquée, elle est facile, il n'existe aucun problème de fragilité cutanée, d'hémostase ni de cicatrisation, à la différence de la maladie d'Ehlers-Danlos. Les résultats immédiats sont bons, mais la laxité cutanée récidive à court terme. Cependant, en raison de la facilité

de cicatrisation, les interventions peuvent être répétitives (37, 51 et notre observation n° 3).

Du fait de la possibilité d'atteinte cardio-pulmonaire, il est conseillé de pratiquer un bilan anesthésique pré-opératoire précis.

Le moment de l'intervention est difficile à préciser. BEIGHTON (1970) (10) propose la chirurgie à l'âge pré-scolaire du fait du retentissement psychologique dans les formes précoces, d'installation progressive. Cependant, dans les cas sévères avec atteinte pulmonaire, la décision doit être pesée en fonction du risque anesthésique et du pronostic lointain vital.

Dans les formes acquises, encore évolutives, la chirurgie est inutile (13, 72).

- oOo -

FORMES FRONTIERES

Il existe 4 observations décrites dans la littérature de cutis laxa associée à des syndromes polymalformatifs, trop rares pour être reliés à l'élastolyse diffuse, que nous excluons de l'étude clinique.

- DE BARSY (30) décrit une petite fille de 22 mois qui présente :

- . oligophrénie
- . hypotonie généralisée
- . mouvements athétosiques
- . malformation des mains et des pieds, crâne asymétrique
- . dystrophies cornéennes
- . nanisme

- Le malade d'O'BRIEN (97) est un garçon de 6 ans, dont le frère est également atteint(=maladie à transmission récessive). Il présente :

- . des hernies inguinales bilatérales
- . de nombreuses brides cutanées
- . des pieds équins
- . une anomalie de la 16e paire chromosomique au caryotype.

- DALLAIRE (28) présente trois garçons de moins d'un an, deux frères issus de parents cousins germains et un cousin germain (= forme récessive), qui possèdent outre une peau relâchée :

- . des signes de lépréchaunisme (yeux proéminents, faciès grotesque hépatomégalie)
- . hernie des parois
- . malformations vasculaires (insuffisance tricuspидienne, sténoses pulmonaires).
- . retard psycho-moteur.

L'étude histologique montre une absence de fibres élastiques dans le derme superficiel.

Les trois enfants décèdent dans leur première année, de complications respiratoires.

- KAYE (69, 70) décrit un garçon de 54 jours, atteint de :

- . anomalies du morphotype (oreilles larges, nez plat, hypertélorisme, micrognathisme, palais ogival)
- . hernie inguinale
- . anomalies génitales (pénis court, hypospade, testicules ectopiques)
- . anomalies squelettiques (doigts courts, syndactylie, crâne large).

A l'histologie, on observe une absence complète du réseau élastique dermique.

L'enfant décède au 54e jour par fausse route.

- oOo -

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose avec :

1/ Les autres maladies diffuses du tissu conjonctif

a/ Les autres dysplasies héréditaires du tissu conjonctif

- le syndrome de EHLERS-DANLOS
- le pseudo-xanthome élastique
- la maladie de MARFAN

b/ L'élastose actinique

c/ La peau sénile

2/ Les atrophies cutanées

a/ Les atrophies maculeuses primitives ou anétodermies

b/ Les atrophies maculeuses secondaires

c/ "L'élastolyse post-inflammatoire et cutis laxa" (MARSHALL)

d/ La dermohypodermite granulomateuse chronique atrophiante (CONVIT)

e/ Les géromorphismes

3/ Le lépréchaunisme

4/ Le syndrome du "bébé MICHELIN"

5/ Le syndrome de la peau ridée

6/ Le diagnostic des cutis laxa localisées avec :

a/ Le blépharochalasis

b/ La maladie de RECKLINGHAUSEN

c/ La cutis verticis gyrata

I - LES AUTRES MALADIES DIFFUSES DU TISSU CONJONCTIF

=====

- Le diagnostic différentiel est facile avec le syndrome d'EHLERS-DANLOS, le pseudo-xanthome élastique et la maladie de MARFAN ; ces affections, ainsi que la cutis laxa, appartiennent au groupe des dysplasies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutanée prédominante. Ce terme, créé par Mc KUSICK (85), est préférable à celui d' "élastopathie", car plus vaste, il met l'accent sur l'atteinte possible de tous les éléments constitutifs du tissu conjonctif (protéines fibreuses, substance fondamentale, fibroblastes).

- Le diagnostic différentiel est également facile avec l'élastose actinique.

- Par contre, il est beaucoup plus difficile avec la peau sénile qui pose les limites de la maladie, car le relâchement tégumentaire diffus de la cutis laxa reproduit en tout point celui de la sénescence cutanée.

A/ Les autres dysplasies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutanée prédominante

1/ Le syndrome d'EHLERS-DANLOS ou cutis hyperelastica

- Souvent confondu avec la cutis laxa, le syndrome d'EHLERS-DANLOS est caractérisé par une hyperextensibilité et une hyperélasticité cutanée : la peau, saisie entre deux doigts, se laisse étirer anormalement sans la moindre douleur, et une fois la traction suspendue, le tégument revient sur lui-même "avec l'élasticité d'une lame de caoutchouc" (BEIGHTON 1970 (9)).

La peau est fragile avec des cicatrices atrophiques, papyracées et des pseudo-tumeurs molluscoïdes.

On observe une hyperlaxité articulaire responsable de luxations récidivantes, genu varum, pieds plats valgus.

Sur le plan viscéral, on décrit des anévrysmes vasculaires, des diverticules du tube digestif, mais l'atteinte pulmonaire est exceptionnelle (9).

- Cliniquement, 8 variétés ont été individualisées et une enzymopathie spécifique a pu être identifiée dans 4 variétés.

- L'histologie classique montre une atrophie du derme, une diminution du collagène avec une hyperplasie relative des fibres élastiques respectant le derme superficiel.

- En microscopie électronique, le réseau collagène est hypoplasique, les fibres élastiques plus nombreuses, d'aspect effiloché, la substance fondamentale abondante (14).

- Les cultures cellulaires et l'enzymologie montrent dans 4 variétés un défaut enzymatique dans la chaîne de biosynthèse du collagène (137).

- La transmission de la maladie peut être autosomique dominante, autosomique récessive, ou liée au chromosome X.

2/ Le pseudo-xanthome élastique ou élastorrhexie systématisée

- Même si la peau peut être relâchée, finement ridée, on trouve dans le pseudo-xanthome élastique des plages de papules jaunâtres, confluentes, caractéristiques, donnant un aspect de "peau d'oie plumée", sur les faces latérales du cou, les aisselles, les aines, les creux poplités.

- On recherche :
 - . des stries angioïdes au fond d'oeil
 - . un syndrome vasculaire avec artériopathie des membres inférieurs, coronaropathie, parfois anévrisme aortique.
 - . enfin des hémorragies digestives fréquentes

- Les coupes histologiques montrent des fibres élastiques augmentées en nombre, épaissies, fragmentées, pelotonnées, au niveau des couches moyenne et profonde du derme, avec surcharge calcique. Le derme superficiel est respecté, contrairement à l'élastose actinique.

- En ultra-structure, le collagène apparaît normal, alors que les fibres élastiques sont très pathologiques, remplacées par des faisceaux de matériel granuleux, avec des dépôts calciques sur et autour des fibres élastiques, ainsi que dans la substance fondamentale (29, 137).

- Les raisons de la calcification ne sont pas claires. On suppose que les fibroblastes des malades atteints de pseudo-xanthome élastique synthétisent une substance anormale, probablement des glycosaminoglycans, qui se dépose sur les fibres élastiques et attire les ions calcium. La dégénérescence de l'élastine ne serait que secondaire à une calcification anormale des fibres (29, 101, 137).

- La transmission de la maladie peut être autosomique dominante ou récessive. Cette hétérogénéité génétique s'exprime par des phénotypes différents.

3/ Le syndrome de MARFAN ou dolichosténomélie

- On y trouve une peau fine avec un certain état de cutis hyperelastica à la traction (peau hyperextensible et hyperélastique), des vergetures au niveau des régions pectorale et deltoïdiennes, et des cicatrices atrophiées (80)). Cependant l'atteinte cutanée ne représente qu'une altération contingente à côté de :

- . la dysmorphie staturale avec arachnodactylie, scoliose et pectus excavatum.
- . l'hyperlaxité articulaire
- . les lésions oculaires à type de subluxation du cristallin et myopie
- . surtout les anévrysmes disséquants de l'aorte et les atteintes vasculaires.

- L'histologie montre une disparition des fibres élastiques dans le derme papillaire, leur fragmentation dans le derme moyen ; les fibres collagènes sont disloquées et grêles. Au niveau de l'aorte, on observe une médianécrose kystique avec accumulation de matériel mucoïde métachromatique.

- En ultra-structure, à côté des faisceaux collagènes graciles et désorientés, les fibres élastiques sont rares et effilochées, et la substance fondamentale abondante, contenant un matériel "pseudo-élastique" granuleux. Les fibroblastes sont peu sécrétants (103).

- La pathogénie du syndrome de MARFAN est encore inconnue. Les travaux actuels s'orientent vers une anomalie de synthèse du collagène ou des glycosaminoglycans (137).

- Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante.

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES DYSPLASIES HEREDITAIRES DU TISSU CONJONCTIF

	ELASTOLYSE DIFFUSE	EHLERS-DANLOS	ELASTORRHEXIE SYSTEMATISEE	MARFAN
PEAU	. cutis laxa	. cutis hyperelastica . fragilité cutanée . élastomes perforants	. pseudo-xanthome élastique . élastomes perforants	# N (parfois cutis hyperelastica, élastomes perforants)
EMPHYSEME PULMONAIRE	+++	(+) (déficit en α_1 A-T)	0	+
CARDIO-VASCULAIRE	+ . anévrisme aortique . sténoses artère pulmonaire	++ . fragilité vasculaire	+++ . artériopathie périphérique . coronaropathie	+++ . anévrisme aortique . valvulopathie
TRACTUS DIGESTIF	++ . diverticules digestifs	0	++ . hémorragies digestives	0
APPAREIL LOCOMOTEUR	(+)	+++ . hyperlaxité articulaire	0	+++ . dolichosténomélie . hyperlaxité articulaire
OEIL	0	+	+++ . stries angioïdes	+++ . ectopie du cristallin . myopie
HISTOLOGIE (tissu conjonctif dermique)	. élastolyse	. fibres collagènes ↑ . fibres élastiques ↑	. fibres élastiques fragmentées, ↑	. fibres élastiques fragmentées ↑ . fibres collagènes ↑

B/ Lès élastoses actiniques

- L'exposition chronique au soleil, associée à la sénescence cutanée, donnent au visage et au cou les formes cliniques variées de l'élastose actinique telles :

- . l'élastome diffus de DUBREUILH avec peau jaunâtre, épaissie, quadrillée de multiples plis.
- . la nuque rhomboïdale où les plis forment un dessin losangique.
- . la peau citréine de MILIAN où l'épaississement, la couleur jaunâtre, les pores dilatés de la peau, la font ressembler à un citron.
- . l'élastoïdose à kystes et comédons de FAVRE et RACOUCHOT associe un semis de papules jaunâtres, des kystes et des comédons.
- . l'erythrosis interfollicularis colli de LEDER est une érythrose couverte de telangiectasies et des micro-papules sur les faces latérales du cou, respectant la région sous-mentonnière.
- . le milium colloïde est constitué de petites élevures jaunâtres remplies d'une substance PAS positive.

- Des biopsies systématiques montrent que les modifications histologiques apparaissent précocément vers la trentaine, alors que le tégument est encore cliniquement normal(81). Au maximum, la dégénérescence actinique est visible à l'HPS : le derme superficiel, séparé de l'épiderme par une mince bande de collagène normal, est le siège d'une dégénérescence basophile ; les faisceaux de collagène sont remplacés par un matériel amorphe très basophile, formant des agrégats en bandes ou en mottes épaisses, enchevêtrés, ayant les affinités tinctoriales des fibres élastiques aux colorations électives.

- La microscopie électronique montre des altérations en arrangement linéaire dans la matrice des fibres élastiques : on observe des inclusions extrêmement denses aux électrons pouvant correspondre à des fibrilles élastiques dégénérées, et de larges trous dans la matrice signant sa désintégration (29). Les fibres collagènes sont diminuées en nombre et leur striation transversale est moins contrastée (81).

C/ La peau sénile

La peau des sujets âgés est sèche, amincie, atrophique, ridée, relâchée ; son extensibilité est accrue, mais elle perd son élasticité. Ces modifications sont diffuses ; elles prédominent aux régions découvertes, visage, cou, mains, bras ; au niveau du corps, la peau trop abondante, pend en larges plis flasques

Ces modifications ressemblent au relâchement diffus de la cutis laxa qui reproduit un aspect de la peau sénile, mais dont les manifestations cutanées débutent toujours avant 60 ans. Il ne faudrait pas porter trop facilement le diagnostic d'élastolyse diffuse chez les vieillards atteints de relâchement cutané, d'emphysème pulmonaire et de hernies des parois.

A la différence de la cutis laxa, ces modifications cutanées s'associent aux autres signes de la peau sénile : on y observe une atrophie diffuse dermique et épidermique, avec visibilité des vaisseaux sous-cutanés, le purpura sénile de BATEMAN, et les pseudo-cicatrices stellaires spontanées (COLOMB (25)).

On n'y observe pas les manifestations internes de l'élastolyse, pulmonaires, digestives et cardio-vasculaires ; par contre, selon BOUISSOU (16), l'étude histologique du vieillissement cutané serait un bon reflet de l'artériosclérose aortique qui sévit à cet âge.

Ainsi d'après BOUISSOU (16), l'examen histologique de la peau sénile montre sous un épiderme atrophique à basale horizontalisée, la présence d'une bande désertique, dépourvue de fibres élastiques, occupant le derme papillaire. Les faisceaux de collagène sont grêles, fragmentés, orientés en tous sens. La substance fondamentale est abondante.

Le vieillissement cutané correspond à des modifications ultra-structurales et biochimiques importantes (SOLOMON (129)) :

- le fibroblaste devient quiescent, non sécrétoire
- le diamètre des fibres de collagène diminue ; la proportion de collagène insoluble augmente.
- les fibres élastiques se désorganisent, un effilochage se produit par apparition de microfibrilles à la périphérie et au sein de la fibre conduisant à la désintégration de celle-ci. Avec l'âge, il apparaît une élastine faiblement réticulée, plus soluble, moins fonctionnelle, conséquence de la diminution des ponts desmosine, alors que les glycoprotéines de structure sont toujours synthétisées. L'association de l'élastine avec les microfibrilles devient plus importante. Ainsi, il apparaît, au cours du vieillissement, un phénomène d'élastolyse (129).

II - LES ATROPHIES CUTANÉES

=====

. Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les anétodermies, notamment de type PELLIZZARI, parfois confondues avec la cutis laxa post-inflammatoire.

. Par contre, la cutis laxa est facile à différencier des :

- atrophies maculeuses secondaires à des dermatoses spécifiques
- "élastolyse post-inflammatoire et cutis laxa", entité bien définie, le plus souvent purement dermatologique
- dermohypodermite chronique atrophiante
- géromorphismes, syndromes de vieillissement prématuré qui s'intègrent dans un contexte polymalformatif.

A/ Les atrophies maculeuses primitives ou anétodermies

Elles réalisent de nombreuses taches blanc rosé, à épiderme atrophique, finement plissé, parfois télangiectasique, formant une légère voussure, de un à deux centimètres de diamètre, localisées à la partie supérieure du tronc ; pertes circonscrites de l'élasticité cutanée, ces lésions donnent au doigt la sensation d'un orifice herniaire.

On en distingue deux types (43, 81, 112) :

- l'anétodermie idiopathique de SCHWENINGER et BUZZI qui succède à des élevures arrondies, cliniquement et histologiquement non inflammatoires
- les anétodermies précédées de lésions inflammatoires ou urticariennes de cause inconnue :

. dans le type érythémateux de THIBIERGE-JADASSOHN, les lésions atrophiques succèdent à des macules érythémateuses non prurigineuses

. l'érythème ortié atrophiant de PELLIZZARI débute par des élevures urticariennes souvent très prurigineuses, qui confluent pour former de larges placards atrophiques à peau ridée.

. la différence entre les deux types d'anétodermie inflammatoire est minime ; en faveur de l'érythème de PELLIZZARI, on retient : le mode de début ortié, plus inflammatoire, et la plus grande tendance des éléments à confluer en nappes atrophiques plus vastes.

En fait, le polymorphisme clinique de ces différentes anétodermies primitives rend difficile une nette séparation, le stade inflammatoire pouvant passer inaperçu.

Au microscope, les lésions initiales inflammatoires comportent un infiltrat périvasculaire lympho-histiocytaire et un oedème dermique. Ensuite l'unique anomalie est la fragmentation et la disparition des fibres élastiques du derme papillaire puis du derme profond, laissant une zone conique dépourvue de fibres élastiques, avec homogénéisation du collagène (112)

En fait, la distinction entre cutis laxa post-inflammatoire et érythème ortié de PELLIZZARI est parfois difficile, comme en témoignent les cas de VISSIAN (143) et de DEGOS (33) où le relâchement cutané diffus et l'absence d'atrophie semblent correspondre à une cutis laxa.

GARNIER (45) décrit une anétodermie de type JADASSOHN associée à des lésions artérielles cérébrales avec ictus, et coronariennes avec infarctus du myocarde. Bien que le plus souvent les anétodermies soient des maladies purement cutanées, ces faits sont à rapprocher des manifestations internes de l'élastolyse diffuse.

B/ Les atrophies maculeuses secondaires

Elles donnent des lésions rondes ou ovalaires, atrophiques, dépressibles au doigt, localisées surtout au tronc, et sont secondaires à des dermatoses inflammatoires ou infiltratives spécifiques. On distingue :

- les atrophies maculeuses périfolliculaires consécutives à la libération d'élastases par le staphylocoque épidermidis (112)
- les atrophies syphilitiques qui apparaissent au cours de la syphilis secondaire (appelées vergetures rondes) ou de la syphilis tertiaire
- les "tuberculides atrophiantes" après lupus tuberculeux
- les atrophies maculeuses au cours de la lèpre (morphée lépreuse)
- certaines sarcoïdoses qui évoluent vers des taches atrophiques parfois très extensives (7)
- les anétodermies secondaires à des lésions de varicelle, acné, lupus érythémateux discoïde, lichen plan, xanthomes, cicatrices de tumeurs de mycosis fungoïde (43)
- les aires circonscrites d'anétodermie aux extrémités des sujets atteints d'acrodermatite chronique atrophiante. C'est la cause la plus fréquente d'anétodermie en Europe Centrale (43).

C/ "L'élastolyse post-inflammatoire et cutis laxa"

Il s'agit d'un terme créé par MARSHALL (1965) (88).

On en collige 19 cas dans la littérature d'après l'article de VERHAGEN (142) :

- MARSHALL : 5 cas, 1966 (88)
- MARSHALL et GORDON : 5 cas, communication personnelle à VERHAGEN en 1972
- RAMOS e SILVA : 1 cas, 1969 (105)
- HEYL : 1 cas, 1971 (63)
- VERHAGEN : 7 cas, 1974 (142)

Les caractères histo-cliniques de ce nouveau syndrome sont les suivants :

- maladie à prépondérance féminine (18/19)
- qui atteint avec prédilection des Noirs, d'Afrique du Sud, Bantous.
- le début de la maladie apparait entre 1 an 1/2 et 4 ans, et succède à des lésions à type d'érythème annulaire centrifuge, atteignant avec prédilection le visage, les oreilles et le cou, respectant les régions palmo-plantaires.
- à la phase chronique, on observe des plaques diffuses sur les régions atteintes, finement ridées et atrophiques, donnant une impression de visage sénile. Le relâchement cutané n'atteint que les zones concernées par l'éruption inflammatoire.
- sur le plan histologique, à la phase aiguë, il existe un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles dans le derme superficiel ; à la phase chronique, les fibres élastiques disparaissent dans les 2/3 supérieurs du derme, se fragmentent dans le derme profond.
- dans ce syndrome, il n'existe pas de manifestation viscérale, sauf dans le cas de HEYL (63), léthal chez une petite fille de 8 ans, chez laquelle on observe à l'autopsie des lésions d'aortite avec disparition des fibres élastiques de la média.
- l'étiologie de cette entité est inconnue, mais on se pose la question d'une réaction hyperergique à une piqûre d'arthropode. Ou bien, certains rattachent ce syndrome au granulome actinique (98).

- il s'agit d'une maladie intermédiaire entre l'anétodermie où l'atteinte cutanée est plus localisée, moins sévère, et la cutis laxa où la peau pend en larges plis flasques.

D/ La dermohypodermite granulomateuse chronique atrophiante

CONVIT (1973) (26) décrit un cas unique de grands placards circonscrits, au tégument relâché et atrophique, secondaires à une dermohypodermite granulomateuse, survenue après injection de lépromine et de tuberculine. L'histologie montre un granulome à cellules géantes, avec lipophages, et destruction des fibres élastiques et collagènes. La maladie a évolué sur plus de 20 ans.

E/ Les géromorphismes (GILKES) (49)

- Dans la progeria, l'enfant, dès l'âge de deux ans, a l'apparence d'un vieillard, avec peau mince, ridée, atrophique, pigmentée en taches, avec disparition du tissu adipeux sous-cutané, absence de cheveux et de poils, nanisme, retard pubertaire, développement psychomoteur normal. La mort se produit avant l'âge de 16 ans, par athérosclérose diffuse, notamment coronarienne.

- Le syndrome de WERNER ou pangeria se manifeste à vingt ou trente ans par un état scléro-atrophique de la peau et des muscles, une petite taille, une canitie, une cataracte bilatérale, un diabète, une ostéoporose, un hypogonadisme et une athérosclérose précoce.

- L'acrogeria se caractérise par une atrophie cutanée, avec peau sèche et ridée, qui siège aux extrémités, les mains et les pieds ayant une apparence décharnée. On observe un micrognathisme et une atrophie de la pointe du nez. Cette atrophie cutanée est isolée, sans manifestation cardio-vasculaire ni endocrinienne. La vie est normale.

- L'atteinte de la metageria se manifeste dès la naissance par une grande taille, un visage effilé en tête d'oiseau avec nez crochu, une atrophie cutanée et des ulcères de jambe. Le développement sexuel est normal. Il existe un diabète et une athérosclérose diffuse.

- Les enfants atteints de lipodystrophie généralisée ne présentent pas d'atrophie cutanée, mais une fonte du tissu adipeux des membres, et un visage pincé conférant un aspect sénile. L'élasticité cutanée est normale. On observe des opacités cornéennes, une cardiomégalie, une hyperlipémie, un diabète, une hépatomégalie et une hypertrophie génitale.

III - LE LEPRECHAUNISME
=====

DONOHUE (1954) (35) décrit chez deux fillettes un nouveau syndrome dans lequel la peau est ridée, épaissie mais non relâchée, donnant un aspect sénile. L'originalité du syndrome tient au facies grotesque avec yeux proéminents et écartés, oreilles bassement implantées, lèvres épaisses négroïdes et hyperpilosité diffuse. Il peut exister une légère hypertrophie du clitoris et du pénis. Le décès se produit dans la prime enfance.

L'histologie montre des fibres élastiques et collagènes raréfiées et fragmentées.

IV - LE SYNDROME DU "BEBE MICHELIN"
=====

ROSS (113, 114) et GARDNER (44) ont publié deux observations de petites filles présentant sur le visage et le corps de grands plis cutanés cérébriformes, apparus à la naissance, dus à un naevus lipomateux sous-jacent. Dans les deux cas, les plis diminuent à mesure que l'enfant grandit, la malade étant revue à deux ans et demi par GARDNER, à six ans par ROSS. La peau est molle, douce, de mobilité facile sur les plans profonds, mais non hyperélastique.

Sur le plan général, l'enfant décrite par ROSS présente une hémihypertrophie, une intelligence normale. La malade de GARDNER est polymalformée avec retard mental, microcéphalie, hémiplégie, oreilles bassement implantées, pieds anormaux.

La biopsie cutanée profonde montre un naevus lipomateux diffus : sous un épiderme parfois un peu verruqueux, on observe un derme d'épaisseur normale, contenant d'abondants lobules adipeux entourant les follicules pileux et les glandes sébacées ; les masses de tissu adipeux pénètrent le derme profond et moyen. Les colorations spéciales montrent un réseau élastique normal.

V - LE SYNDROME DE LA PEAU RIDÉE

=====

Ce syndrome est individualisé dans 4 observations :

- SHELLEY en 1977 (125) décrit une entité assez proche de la cutis laxa acquise avec manifestations cutanées inflammatoires antérieures.

Il s'agit de larges placards recouverts de fines rides, atteignant surtout les bras et le tronc, chez une femme de 42 ans, survenus 7 années après des épisodes urticariens ayant duré un an. Les rides sont fines et superficielles, la peau ne pend pas en larges plis comme dans la cutis laxa.

L'histologie montre une disparition du tissu élastique, limitée au derme moyen, les fibres élastiques des parties superficielle et profonde du derme étant normales.

- Au congrès de MUNICH de 1978, GSCHNAIT (56) décrit l'observation d'une femme de 33 ans ; celle-ci présente des placards circonscrits multiples, diffus sur le corps, mais respectant le visage et les jambes, réalisant deux types de lésions : de fines rides disposées dans le sens des plis cutanés, et de petites dépressions folliculaires avec conservation des poils. Il n'existe pas d'atrophie, ni d'inflammation.

L'examen histologique en peau ridée montre une disparition localisée des fibres élastiques du derme moyen, alors qu'elles sont conservées dans le derme papillaire et profond. La peau non atteinte cliniquement a une structure histologique normale.

L'immunofluorescence cutanée directe est négative.

L'étude ultra-structurale montre une diminution marquée des fibres élastiques du derme moyen, le réseau élastique en périphérie de la lésion étant normal.

Sur ces constatations histologiques, en accord avec SHELLEY, l'auteur propose le terme d' "élastolyse dermique non inflammatoire" pour décrire cette nouvelle entité.

- TSUJI (1980) (134) observe un cas unique chez un homme de 72 ans, d'élastose solaire du visage et des avant-bras, et de nuque rhomboïdale, avec tégument épaissi, ridé, lardacé. L'examen histologique de la peau insolée montre sous une dégénérescence basophile d'élastose solaire occupant le derme superficiel, une bande d'élastolyse au niveau du derme moyen avec disparition du réseau élastique, analogue aux observations de SHELLEY et GSCHNAIT. L'élastolyse n'intéresse que les zones exposées au soleil.

- En 1973, GAZIT (48) individualise une maladie congénitale à transmission autosomique récessive atteignant une famille de trois enfants (9 ans, 5 ans 1/2, et 3 mois), issus de parents consanguins.

La peau est finement ridée sur les faces dorsales des mains et des pieds, ainsi que sur l'abdomen. Le réseau veineux sous-jacent est très apparent. Le visage est respecté, à la différence de la cutis laxa.

Chez l'ainé, il existe de plus un syndrome polymalformatif associant :

- . luxation congénitale de hanche
- . malformations oculaires (myopie sévère, chorioretinite, atrophie optique)
- . retard de croissance intra-utérin, retard psycho-moteur
- . hypotonie musculaire

L'examen histologique de la peau des mains est curieusement normal.

VI - LE DIAGNOSTIC DES CUTIS LAXA LOCALISEES avec :

=====

A/ Le blépharochalasis

Il s'agit d'un état de relâchement avec atrophie cutanée des paupières supérieures. Le tégument palpébral est fin, atrophique, finement ridé, télangiectasique, et forme une ptose.

Cette maladie survient fréquemment à la puberté et succède à des épisodes d'œdèmes récurrents des paupières.

L'atteinte est le plus souvent bilatérale, parfois unilatérale (BRAZIN) (18).

Histologiquement, il existe une disparition complète des fibres élastiques du derme.

Selon BRAZIN (18), il en existe quatre types : une forme succédant à des oedèmes récurrents des paupières ; un type sénile ; une forme à transmission autosomique dominante ; une forme d'étiologie inconnue.

Le blépharochalasis associé à un épaissement des lèvres supérieures constitue le syndrome d'ASCHER, dans lequel il existe une hypertrophie et une inflammation histologique des glandes salivaires accessoires et parfois des glandes lacrymales (12, 40).

Le plus souvent, il s'agit d'une maladie localisée, cutanée. Cependant, trois cas d'élastolyse diffuse avec atteinte viscérale, commencèrent par un blépharochalasis (20, 119, 132), si bien que certains classent le blépharochalasis parmi les cutis laxa localisées (18).

B/ Dans la maladie de RECKLINGHAUSEN, il existe des aspects de cutis laxa toujours circonscrite, en regard des névromes plexiformes. Ils constituent des replis cutanés flasques, parfois monstrueux, retombant en bourrelets sur les régions sous-jacentes. Le diagnostic s'établit sur la constatation à la palpation de ces poches vides, de cordons "en paquets de ficelle", et sur les autres signes cutanés de la maladie.

C/ Cutis verticis gyrata ou pachydermie vorticellée du cuir chevelu.

Cette maladie réalise de larges plis d'aspect cérébriforme au niveau du cuir chevelu. Ces plis sont séparés par des sillons profonds qui peuvent s'étaler partiellement par traction. Il n'y a pas d'alopecie.

L'histologie montre un épiderme normal avec condensation de faisceaux collagènes dermiques. Les follicules pileux et les glandes sébacées sont normaux.

Ces altérations peuvent être idiopathiques survenant chez des sujets de sexe masculin, de 20 à 30 ans, parfois arriérés mentaux. On incrimine parfois une inflammation du cuir chevelu.

Parfois la maladie est associée à :

- une acromégalie
- une pachydermopériostose : il s'agit d'un syndrome qui associe, outre une cutis verticis gyrata, une pachydermie plicaturée du visage, un épaissement des extrémités des orteils et des mains, une périostose engainante radiologique, et parfois un néoplasme pulmonaire.

L'association d'une cutis verticis gyrata, d'un faciès acromégaloïde et de leukomes de la cornée, réalise l' "A.C.L." syndrome, ou syndrome de ROSENTHAL-KLOEPFER, maladie à transmission dominante (112). Le malade n° 1 publié par SCHREIBER et TILLEY (120) semble plutôt appartenir à cette entité, qu'à la cutis laxa.

Quand il existe un naevus naevo-cellulaire sous-jacent, on parle de naevus cérébriforme.

ETUDE ANATOMIQUE .

I - MICROSCOPIE OPTIQUE

=====

A/ La peau

Sous un épiderme parfois un peu atrophique (62, 95, 107), l'histologie ne révèle à l'hématoxyline-éosine qu'une texture un peu lâche des fibres de collagène (61).

En fait, le changement primaire apparaît aux colorations électives du tissu élastique (coloration de VERHOEFF, aldéhyde-fuchsine de GOMORI, et surtout orcéine) : les fibres élastiques sont raréfiées, voire totalement absentes dans les couches superficielle et moyenne du derme, un peu mieux conservées dans le derme profond où elles se groupent souvent en amas ; les fibres visibles sont irrégulières, raccourcies, épaissies dans leur partie moyenne, effilées à chaque extrémité ; leurs limites sont floues ; les fibres sont fragmentées et présentent un aspect de dégénérescence granulaire (HULT (1964) (65), GOLTZ (1965) (51)).

Habituellement évidentes, ces anomalies sont plus difficiles à apprécier chez le nouveau-né où le réseau élastique superficiel est immature et grêle, et chez les sujets âgés où l'élastose solaire gêne l'interprétation si l'on n'a pas pris le soin de biopsier en zone couverte, non insolée.

Le même dégénérescence granulaire atteint les vaisseaux du tissu cellulaire sous-cutané (61).

On observe parfois un oedème du chorion superficiel contenant une substance faiblement P.A.S. positive, qui aux colorations au fer colloïde de HALE, et au bleu Alcian, se révèle être des mucopolysaccharides acides (51, 66, 90). Les colorations de VON KOSSA, mucicarmin sont négatives. NANKO (1979) (95) décrit un aspect myxoïde entre les fibres collagènes du derme superficiel, non coloré par le bleu Alcian, ni le PAS.

Dans les formes survenant après une éruption cutanée inflammatoire, on note un infiltrat modéré lymphocytaire et histiocytaire, contenant de nombreux polynucléaires éosinophiles, à topographie périvasculaire, atteignant le tiers supérieur du derme (66, 67, 73, 87, 95). Parfois des cellules géantes à corps étranger phagocytent des éléments dégénérés de fibres élastiques visibles à la coloration de VERHOEFF (95).

NANKO (95) décrit quatre stades histo-pathologiques, progression dans le temps que nous retrouvons au niveau ultra-structural dans notre observation n° 3.

- le stade I montre une atteinte modérée des fibres élastiques qui apparaissent raccourcies, fragmentées ou granulaires. La peau est cliniquement normale.

- au stade II, ces modifications sont plus importantes et sont suivies d'une réaction lymphocytaire du derme superficiel. Ceci correspond à un aspect érythémateux du tégument.

- dans le stade III, l'infiltrat lymphocytaire est remplacé par des histiocytes qui montrent une intense activité phagocytaire vis-à-vis des fibres élastiques anormales. A ce moment-là, des rides apparaissent sur l'érythème.

- au stade IV, les fibres élastiques ont disparu, et les macrophages diminuent. Ceci correspond cliniquement à une peau relâchée et pendante.

Dans les observations où elle a été pratiquée, l'immunofluorescence directe cutanée est négative (67, 95, 121 et notre observation n°2).

B/ Les viscères

Les vérifications autopsiques montrent le même aspect de dégénérescence granulaire au niveau du tissu élastique des organes atteints.

- Au niveau des poumons, on trouve un emphysème généralisé, sévère (23). Les alvéoles pulmonaires sont dilatées, leurs septa amincis, parfois rompus, formant des cavités kystiques larges et irrégulières. Au sein des parois alvéolaires, les fibres élastiques sont fragmentées, en dégénérescence granulaire (51, 90, 119).

- La paroi aortique est épaissie, de structure plus lâche que normalement (51, 90, 119). Les fibres élastiques de la média sont fragmentées, irrégulières, épaissies, en dégénérescence granulaire. En plusieurs endroits, une substance mucopolysaccharidique, bleu alcian positive, sépare les fibres élastiques dégénérées (51, 90).

- MEHREGAN (90) retrouve les mêmes modifications histologiques au niveau des artères pulmonaires, avec dégénérescence granulaire des fibres élastiques de la média. GOLTZ (51) note un tronc de l'artère pulmonaire très épais macroscopiquement. Dans l'observation n° 1 de REED (107), on observe une destruction de la limitante élastique interne de la paroi de l'artère pulmonaire.

- Il existait une disparition des fibres élastiques au niveau des veines de notre malade n° 3, qui avait subi un stripping pour varices. Cette anomalie n'est pas signalée dans les autres observations de la littérature.

- Le foie, la rate, les reins, le coeur ne montrent pas de modification histologique (90).

II - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

=====

Décrite par HULT (1964) (65), GOLTZ (1965) (51), Mc CARTHY (1965) (84), et surtout HASHIMOTO (1975) (61), SAYERS (1975) (119), HARRIS (1978) (60), NANKO (1979) (95).

On retrouve les mêmes anomalies dans les formes congénitales et acquises, au niveau de la peau, des vaisseaux et des poumons (61).

- Il existe une diminution des fibres élastiques, ce qui donne un aspect lâche, déshabité (60, et nos observations n° 1 et 3).

- Au niveau des fibres élastiques restantes, la substance dense aux électrons, amorphe ou granuleuse, qui normalement s'interpose entre les faisceaux clairs, est absente ou déficiente. Cette substance se dépose de façon ectopique, éparse ou en masse, à la périphérie ou à l'intérieur des faisceaux clairs, mais ne se condense jamais pour former des faisceaux denses comme dans les fibres élastiques normales (61).

- L'élastine, qui colle normalement aux microfibrilles pour former des faisceaux clairs, est diminuée. Ainsi, on observe une diminution de l'élastine dans notre observation n° 3, laissant apparaître la trame des microfibrilles.

- Les microfibrilles sont visibles non seulement à la périphérie, mais à l'intérieur des fibres élastiques (61) ; elles ont une structure normale, mais sont augmentées en nombre, du fait de la diminution du dépôt d'élastine (60). On trouve une aggrégation de matériel dense fibrillaire, dans le derme avoisinant (60).

- L'ensemble forme des aggrégats de substance dense amorphe non condensée, et de matériel microfibrillaire, autour de faisceaux clairs de fibres élastiques (60).

- NANKO (95) a trouvé des grains denses aux électrons qui peuvent représenter des fibres élastiques dégénérées. De plus, quelques microfibrilles ont des noeuds, qui peuvent correspondre à de la mucine, occupant les espaces interfibrillaires du collagène.

- Les fibres collagènes ont une structure normale, et semblent remplacer les fibres élastiques détruites, comme dans notre observation n° 3 où le collagène paraît plus abondant que normalement.

- Les citernes ergastoplasmiques et l'enveloppe nucléaire des fibroblastes sont dilatées, ou kystiques (95). Cette activité métabolique intense est retrouvée dans nos observations 2 et 3.

- Quelques macrophages entourent les fibres élastiques et collagènes, comme des substances anormales. Ils semblent relativement inactifs car les lysosomes et phagosomes cytoplasmiques sont peu développés (95).

En conclusion, l'ultra-structure, dans la cutis laxa, montre selon HASHIMOTO (1975) (61) au niveau du tissu élastique :

- 1/ une formation normale des microfibrilles.
- 2/ une diminution de l'élastine, qui normalement agglomère les microfibrilles pour former des faisceaux clairs.
- 3/ une distribution anormale et irrégulière de la substance dense amorphe ou granuleuse, qui normalement produit des faisceaux denses (ou tropoélastine).

PATHOGENIE

Les mécanismes physio-pathologiques de la cutis laxa sont assez obscurs.

1/ Nous effectuons d'abord un bref rappel des théories des anciens auteurs.

- ROSSBACH (116) suggère le rôle de la chaleur dans le cas de son malade apprenti-pâtissier. De même, le patient décrit par WARIN (147) était pompier.

- SCHREIBER (120) suppose qu'un oedème prénatal a pu entraîner une destruction du tissu élastique.

- BAKKER (4) pense qu'il existe un déséquilibre entre le système des mucopolysaccharides et le collagène. En fait, le dépôt de MPSa n'est que secondaire à la dégénérescence des fibres élastiques car le taux de MPSa urinaire est toujours normal.

2/ Les théories actuelles

- Les études en microscopie optique et électronique, ainsi que le taux normal d'hydroxyprolinurie (GOLTZ (51)) confirment l'intégrité du tissu collagène.

Les mesures des propriétés physiques de la peau montrent que le collagène est normal (GRAHAME (54)).

Chez notre malade n° 1, l'étude en diffraction des rayons X (A. HUC) montre que la structure et l'orientation des molécules de collagène de l'échantillon de cutis laxa n'ont pas subi de modifications notables par rapport à celles d'une peau saine.

Dans notre observation n° 3, le dosage des "cross-links" réductibles du collagène (ou ponts intra et inter-moléculaires du collagène) (Dr HERBAGE) étudié sur lobe de l'oreille, montre que les réticulations du collagène ne sont pas modifiées par le processus pathologique.

Dans le cas n° 3, la peau de cutis laxa paraît posséder plus de collagène que la peau témoin ; en effet, à l'analyse globale des acides aminés de la peau totale, on mesure 75 résidus d'hydroxyproline/1000 en peau relâchée au lieu de 64,5 en peau témoin normale.

- Dans les cas familiaux et/ou congénitaux, un facteur génétique pourrait expliquer un développement défectueux du tissu élastique.

BYERS (19) a publié deux cas de cutis laxa chez deux cousins germains dont les mères sont soeurs. Les cultures des fibroblastes dermiques de l'un des garçons et de sa mère avec du collagène ou de l'élastine marqués à l'hydrogène tritié, montrent un déficit en lysyl-oxydase. Cette enzyme est responsable de la formation de cross-links de l'élastine, donc de son élasticité.

On a montré que la lysyl-oxydase est étroitement liée au chromosome X chez la souris tachetée. Ceci prouve que l'absence de lysyl-oxydase et les anomalies du tissu conjonctif décrites peuvent suivre un mode de transmission lié au chromosome X (19).

Cette même enzyme manque dans l'Ehlers-Danlos type V et le syndrome de MENKES (137), qui sont des maladies liées au chromosome X. La diversité des symptômes de ces trois maladies peut être expliquée par l'existence d'isoenzymes de la lysyl-oxydase.

Chez des animaux mis en présence de β -aminopropionitrile, inhibiteur de la lysyl-oxydase, il a été décrit des altérations majeures du tissu conjonctif, avec anévrysmes vasculaires, diminution de la tension élastique cutanée, malformations squelettiques, formant l'ostéolathyrisme (137).

- Dans les formes acquises, on peut établir plusieurs hypothèses pathogéniques.

a) GOLTZ (51) suggère que la maladie peut être sous la dépendance du système élastine-élastase.

Normalement, deux facteurs interviennent dans le catabolisme physiologique de l'élastine. Les élastases, qui sont un complexe enzymatique spécifique de l'élastine, et des inhibiteurs sériques de l'élastase, contenus dans le système circulatoire, qui empêchent la destruction trop rapide de l'élastine par les élastases.

Le dosage des élastases sériques est de technique difficile si bien qu'il n'a été pratiqué que par VISSIAN (143) où il a été trouvé à des taux anormalement élevés, et par le Pr. FABIANI dans notre observation n° 3 où il était normal.

On préfère donc doser son inhibiteur sérique, dont le taux permet d'apprécier de façon indirecte l'activité de l'élastase. En effet, l'action de l'élastase sur l'élastine est contrôlée par les inhibiteurs sériques de l'élastase, facteurs qui diminuent avec l'âge et augmentent pendant la grossesse. Leur taux bas pendant la vieillesse pourrait expliquer l'augmentation de la laxité cutanée (51). Dans les observations de GOLTZ (51) et HAJJAR (57), il existe des taux anormalement bas d'inhibiteur sérique de l'élastase. Paradoxalement, dans notre observation n° 1, le taux d'inhibiteur sérique est élevé. Ceci est à rapprocher du fait que l'inhibiteur sérique a été trouvé augmenté dans des cas d'emphysème pulmonaire essentiel.

Le taux de cet inhibiteur sérique de l'élastase serait proportionnellement lié à celui du cuivre sérique (51). SHIELDS (126) a montré que des souris au régime carencé en cuivre développent de nombreux anévrysmes aortiques avec des lésions histologiques des fibres élastiques similaires à celles de la cutis laxa. Dans nos observations n° 2 et 3, la cuprémie est basse. Cependant, dans l'observation n° 1 et celles de GOLTZ (51), le taux de cuivre sérique est plutôt élevé. Ainsi, comme le montre le tableau 12, la cuprémie est retrouvée dans la littérature à des taux assez variables. Le rôle du cuivre est incriminé dans le cas de LINARES (83) : il s'agit d'un garçon né d'une mère traitée depuis un an et demi par PENICILLAMINE, chélateur du cuivre administré pour une maladie de WILSON. L'enfant présentait à la naissance un aspect de cutis laxa avec hernie inguinale droite, tortuosités des branches de la carotide à l'angiographie ; le taux de cuivre sérique était normal ; à quatre mois, la laxité cutanée avait disparu.

L' α_1 -antitrypsine est un des principaux inhibiteurs des élastases libérés par les polynucléaires et les macrophages pulmonaires, ce qui évite la destruction des structures propres de l'organisme. Cette enzyme est d'origine hépatique. Il existe des familles déficitaires en α_1 -AT qui présentent une cirrhose hépatique avec emphysème pulmonaire de même type que celui de l'élastolyse diffuse. Les deux malades publiés par GOLTZ (51) avait un taux d' α_1 -AT à 50 % des valeurs normales. Les taux d' α_1 -AT dans nos cas n° 2 et 3 étaient normaux.

TABLEAU 12

CONSTANTES BIOLOGIQUES DES OBSERVATIONS PERSONNELLESET DE LA LITTERATURE DE CUTIS LAXA DIFFUSES

AUTEURS	Cu-SERIQUE (VN = 95-120 µg %)	COERULOPLASME (VN = 28-40 µg %)	α ₁ A-T (VN = 180-244 µg/dl)	INHIBITEUR SERIQUE DE L'ELASTASE (VN = 30-40 %)	ELASTASE SERIQUE
CHADFIELD (1969)	99,3 (N)	—	—	—	—
DUPERRAT (1977)	N	—	—	—	—
FERREIRA (1973)	160 (+)	24,8 (+)	—	—	—
FIOCCHI (1971)	104 (N)	28 (N)	—	—	—
GOLTZ (1965) n° 1 n° 2	174-194 (+) —	523 (VN = 280-570) (N) † †	— —	50 % de 1a N (+) 45 % de 1a N (+)	— —
HAJJAR (1968)	†	†	—	—	—
HARRIS (1978) n° 1	—	—	462 (phénotype MM) (†)	—	—
HASHIMOTO (1975) n° 1	N	N	N	36 % (N)	—
JABLONSKA (1977)	138 (N)	—	N	40 % (N)	—

KERL (1975)	171 (†)	—	—	—	—	—
MAXWELL (1971)	—	†	—	—	N	—
NANKO (1979)	N	—	—	—	—	—
SCOTT (1976)	†	†	—	—	—	—
VISSIAN (1974)	—	—	—	—	—	1260 mu/ml (N = 20-25) ††
WEIR (1977)	N	N	N	—	—	—
Obs n° 1	158 (†)	44 (N)	—	—	70 % de la N (†)	—
Obs n° 2	70 (†)	24 (†)	182 (N)	—	—	—
Obs n° 3	68 (†)	13 (†)	236 (N)	—	—	N

- o0o -

b) HALME (58) a décrit une situation hypothétique dans laquelle le fer sérique ou la vitamine C sont diminués, ce qui entraînerait une inefficacité de la protocollagène-proline-hydroxylase. Ceci a pour effet de diminuer la formation de tissu fibreux, d'où l'apparition d'un emphysème pulmonaire. En réalité, ce fait a été décrit chez les rats, mais est seulement théorique chez l'homme (REED (107)).

c) Le processus fondamental de la maladie est la destruction première du tissu élastique, peut-être à la suite d'un processus inflammatoire (66).

Dix observations de la littérature ainsi que nos trois cas personnels comportent une éruption cutanée inflammatoire pré-existante. Les travaux de JANOFF (68) ont montré que les granules leucocytaires contiennent des élastases capables de lyser les limitantes élastiques vasculaires et les membranes basales in vivo et in vitro. REED (107) émet l'hypothèse que les sujets atteints d'élastolyse diffuse pourraient avoir une augmentation locale ou générale d'élastase granulocytaire, au moment où ils souffrent d'éruptions inflammatoires. Ou alors au cours de ces épisodes inflammatoires, les sujets ont un taux normal d'élastase granulocytaire, mais sont déficients en inhibiteur d'élastase pour contrôler cette enzyme. (51).

Parmi les causes du processus inflammatoire initial, nous retrouvons, dans 9 observations de la littérature, une réaction aux antibiotiques ; on peut suggérer que cette maladie est secondaire à une réponse anormale à un stimulus antigénique (121).

d) La théorie immunologique n'est qu'une hypothèse. PAPAJIANNIS (100) pense que les produits de désintégration de l'élastine pourraient fonctionner comme des antigènes.

GATTI (47) décrit un frère et une soeur, sourds, aux membres courts, atteints d'agammaglobulinémie et de cutis laxa des extrémités. On retrouve trois cas d'élastolyse diffuse associée à un myélome osseux multiple (61, 78, 121), ce qui fait supposer le rôle de l'immunité humorale dans la pathogénie de cette maladie (121). Cependant l'immunofluorescence indirecte n'a jamais retrouvé d'anticorps circulants dirigés contre les fibres élastiques (67, 121).

En conclusion : Il est difficile de savoir si l'élastolyse diffuse est une maladie qui atteint la synthèse ou le catabolisme des fibres élastiques. En tout cas, le terme d' "élastolyse diffuse" désigne un état anatomique de disparition des fibres élastiques, mais ne préjuge pas d'une hypothèse pathogénique.

Les mécanismes d'action semblent différents dans les formes congénitales et les formes acquises.

Enfin, l'élastolyse n'explique pas tout, et l'on se demande s'il n'existe pas en même temps une surproduction cutanée:

- en effet, l'évolution de la cutis laxa se fait inexorablement vers l'aggravation et les interventions de chirurgie plastique sont rapidement suivies de récurrence, comme en témoignent nos observations n° 1 et 3.

- dans notre cas n° 1, les études d'incorporation de précurseurs radio-actifs des acides ribonucléiques et des glycoprotéines in vitro d'un fragment de cutis laxa ont conclu à une augmentation de l'activité de biosynthèse des acides ribonucléiques des membranes endoplasmiques et une augmentation de l'activité de transglycosylation membranaire.

- au microscope électronique, on observe des fibroblastes très actifs, aux citernes ergastoplasmiques très dilatées (NANKO (95), nos observations n° 2 et 3).

CONCLUSIONS

1/ Nous rapportons trois observations de cutis laxa acquise diffuse avec manifestations viscérales d'élastolyse diffuse : la première, majeure, avec hernie hiatale et décès par emphysème pulmonaire en sept ans d'évolution ; la deuxième à symptomatologie cutanée prédominante associée à une hernie hiatale ; la troisième réalisant un tableau intermédiaire avec hernie hiatale, emphysème pulmonaire peu évolutif et varices des membres inférieurs. Dans les trois cas, le relâchement cutané avait été précédé de manifestations inflammatoires pseudo-urticariennes. Une étude ultrastructurale de la peau a été effectuée dans les trois observations.

2/ L'étude de la littérature nous a permis de retrouver 112 observations de cutis laxa avec ou sans manifestations viscérales, que l'on peut classer selon les dates d'apparition en :

- formes congénitales (70 cas) où l'on retrouve souvent une hérédité dominante ou récessive,
- formes acquises (42 cas) survenant à tout âge et parfois après des éruptions cutanées de caractère inflammatoire.

3/ Les manifestations viscérales retrouvées dans 71 % des cas de cutis laxa généralisée, justifiant le terme d'élastolyse diffuse, sont surtout l'emphysème pulmonaire (38 % des cas) et les manifestations cardio-vasculaires (35 %), qui conditionnent le pronostic vital de la maladie. Le décès survient dans 19 % des cas, en moins de deux ans dans les formes congénitales et dans un délai moyen de 14 ans dans les formes acquises.

4/ Le spectre clinique de cette affection est extrêmement large puisqu'il comporte :

- des cutis laxa d'importance ou d'extension très variable,
- des formes comportant des atteintes viscérales majeures ou sans atteinte viscérale associée,
- des formes bénignes et des formes rapidement mortelles.

5/ La situation nosologique de l'élastolyse diffuse par rapport aux autres affections systématisées du tissu conjonctif d'une part et aux atrophies cutanées primitives ou post-inflammatoires d'autre part est discutée.

Le terme d'élastolyse diffuse, créé pour désigner les cutis laxa généralisées avec manifestations viscérales, met l'accent sur la disparition du tissu élastique et surtout de l'élastine à l'examen microscopique ; il ne préjuge nullement d'un mécanisme physiopathologique (défaut de synthèse ou catabolisme pathologique ?). La pathogénie de cette affection est encore obscure et vraisemblablement différente dans les formes congénitales et les formes acquises.

Le Président de la Thèse,

Professeur G. MOULIN

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 26 AOUT 1980
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

Professeur R. MORNEX

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGHA A., SAKATI N.D., HIGGINBOTTOM M.C., JONES K.L., BAY C., NYAN W.L.
Two forms of cutis laxa presenting in the newborn period.
Acta Paediatr. Scand., 1978, 67, 775-780

- 2 - ALIBERT J.L.
Monographie des Dermatoses ou Précis théorique et pratique des Maladies de la peau.
Paris, 1832, Docteur Daynac Editeur, 795-800

- 3 - ATERMAN K.
Non publié, cité in BEIGHTON P.
The dominant and recessive forms of cutis laxa.
J. of Medical Genetics, 1972, 9, 216-221

- 4 - BAKKER B.J.
Cutis laxa universalis und Lungemphysem.
Hautarzt, 1959, 10, 371-373

- 5 - BALBONI F.A.
Cutis laxa and multiple vascular anomalies
Bulletin of St Francis Hospital, 1963, 19, 26-34

- 6 - BARRIERE H., COTTIN S., PROST et Mme BUREAU
"Cutis laxa" avec atrophie cutanée et traitement corticoïde prolongé.
Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 1973, 80, 158-161

- 7 - BAZEX A., DUPRE A., GUILHEM A., IZARD J., CANTALA P.
Cutis laxa, in Maladies du tissu élastique cutané, XIIe Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Paris 1965, Masson et Cie Editeurs, 201-216

- 8 - BAZEX A., DUPRE A., CHRISTOL B.
Maladie de Besnier-Boëck-Schaumann chalazodermique ?
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 448-450

- 9 - BEIGHTON P.
The Ehlers Danlos syndrome.
London, William Heinemann Medical Books, 1970

- 10 - BEIGHTON P., BULL J., EDGERTON M.
Plastic Surgery in cutis laxa.
Brit. J. of Plast. Surg., 1970, 23, 285-290

- 11 - BEIGHTON P.
The Dominant and Recessive Forms of Cutis laxa.
J. Of Med. Genet., 1972, 9, 216-221

- 12 - BERNSTEIN B., SORBERA R., MALONEY P., DOKU C.
Cutis laxa : report of a case
J. of Oral Surgery, 1971, 29, 201-204

- 13 - BETTMAN A.G.
Excessively relaxed skin and the pituitary gland.
Plast. Reconstr. Surg., 1955, 15, 482-501

- 14 - BIOULAC P., BEYLOT C., DOUTRE M.S.
La peau dans les dysplasies héréditaires du tissu conjonctif. Etude clinique et histologique.
Bordeaux Médical, 1979, 12, 1329-1407

- 15 - BITTEL-DOBZYNSKA N., SINIECKI B.
Cutis laxa (Ehlers Danlòs Syndrome) with congenital dislocation of hips.
Endokr-Pol, 1964, 15, 469

- 16 - BOUISSOU H., PIERAGGI M. Th., JULIAN M., DOUSSET J.C., DOUSTE BLAZ L.
Le vieillissement cutané, ses rapports avec l'artériosclérose et l'athérome aortique.
Angéiologie, 1974, 6, 259-271

- 17 - BRAUN-FALCO O., RUPEC M., LINDLEY M.J.
Angeborene Dermatochalasis als Leitsymptom eines Symptomenkomplexes. Eine klinische, licht-und elektronenmikroskopische Studie.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1964, 220, 166-182

- 18 - BRAZIN S., STERN L., TAYLOR J.
Unilateral Blepharochalasis
Arch. Derm. 1979, 115, 479-481

- 19 - BYERS P.H., NARAYANAN A.S., BORNSTEIN P., HALL J.C.
An X-linked form of cutis laxa due to deficiency of lysyl oxidase.
Birth Defects, 1976, 12, 293-298

- 20 - CARNEY R.G., NOMLAND R.
Acquired loose skin (chalazoderma).
Arch. Derm., 1947, 56, 794-800
- 21 - CASHMAN M.E.
Cutis laxa
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 719-720
- 22 - CHADFIELD H.W.
Cutis laxa
Brit. J. Derm., 1969, 81, 387-388
- 23 - CHRISTIAENS L., MARCHAND-ALPHANT A., FOVET A.
Emphysème congénital et cutis laxa.
Presse Méd., 1954, 62, 1799-1801
- 24 - CNRS Ed 1980
Biochimie des tissus conjonctifs normaux et pathologiques.
- 25 - COLOMB D., PINCON J.A., LARTAUD J.
Individualisation anatomo-clinique d'une forme méconnue de la peau sénile : les pseudo-cicatrices stellaires spontanées ; leur rapport avec le purpura de Bateman.
Ann. Derm. et Syph., 1967, 94, 273-286
- 26 - CONVIT J., KERDEL F., GOIHMAN M., RONDON A., SOTO J.
Progressive, atrophying, chronic granulomatous dermo-hypodermatitis.
Arch. Derm. 1973, 107, 271-274
- 27 - CURTIS A.C.
Dermatomegaly
Arch. Derm. 1962, 85, 769-770
- 28 - DALLAIRE L., CANTIN M., MELANÇON S.B., PERREAULT G., POTTER M.
A syndrome of generalized elastic fiber deficiency with leprechaunoïd features : a distinct genetic disease with an autosomal recessive mode of inheritance.
Clinical Genetics, 1976, 10, 1-11

29 - DANIELSEN L.

Morphologic changes in pseudoxanthoma elasticum and senile skin.
Acta Derm. Vener. 1979, suppl. 83, 1-79

30 - DE BARSY AM, MOENS E., DIERCKY L.

Dwa firm, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome ?
Helvetica Pediatrica Acta, 1968, 3, 305-313

31 - DEBRE R., MARIE J., SERINGE P.

" Cutis laxa " avec dystrophies osseuses.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1937, 3e série, 53, n° 24, 1038-1039

32 - DEBRE R., SEMELAIGNE G.

A propos de la maladie d'Ehlers Danlos chez le nourrisson.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1938, 18, 849-851

33 - DEGOS R.

Les atrophies maculeuses.
In Dermatologie, Flammarion Ed., 1953, p. 714 a.

34 - DEPAOLI M.A., SARTORIS S., PIPPIONE M, LEIGHEB G.

Cutis laxa. Presentazione di un caso.
G. Ital. Dermatol. Minerva Dermatol., 1975, 110, 584-593

35 - DONOHUE W.L., UCHIDA I.

Leprechaunism. A euphorism for a rare familial disorder.
The J. Pediatrics, 1954, 45, 505-519

36 - DUBREUILH W.

Un cas de dermatolysis généralisée.
Ann. Derm. et Syph., 1887, 2e série, 8, 529-531

37 - DUPERRAT B., DUFOURMENTEL Cl., LEIS S., LORENCEAU B.

Cutis laxa et anétodermie.
Ann. Chirg. Plast., 1977, 22, 11-16

38 - ENGELKE K.

Zur Kasuistik der Dermatochalasis
Deutsch. Gesundh., 1957, 12, 272-273

39 - FERREIRA M.C., SPINA Y.

A case of cutis laxa with abnormal copper metabolism.

Br. J. Plast. Surg., 1973, 26, 283-286

40 - FINDLAY G.H.

Idiopathic enlargements of the lips : cheilitis granulomatosa, Ascher's syndrome and double lip.

Br.J. Derm., 1954, 66, 129-138

41 - FIOCCHI A., COLOMBINI A.

La "cutis laxa" (osservazione personale e revisione della letteratura).

Minerva Pediatrica, 1971, 23, 1960-1967

42 - FITTKE H.

Über eine ungewöhnliche Form "Multipler Erbabartung" (chalodermie und Dysosteose).

Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1942, 63, 510-523

43 - FITZPATRICK T., ARNDT K., CLARK W., EISEN A., VAN SCOTT E., VAUGHAN J.

Dermatology in general medecine.

1979, Mc Graw, Hill Bow Compagny.

44 - GARDNER E.W., MILLER H.M., LOWNEY E.D.

Folded skin associated with underlying nevus lipomatosus.

Arch. Derm., 1979, 115, 978-979.

45 - GARNIER G.

Anéto dermie profuse accompagnant un ictus et un infarctus du myocarde.

In Maladies du tissu élastique cutané. XIIe Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, 1965, Masson et Cie Ed, 344-346.

46 - GATE A., PAUL S.

Cutis laxa. Interventions chirurgicales.

In Maladies du tissu élastique cutané. XIIe Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, 1965, Masson et Cie Ed, 217-219

- 47 - GATTI R., PLATT N., POMERANCE H., HONG R., LANGER L., KAY H., GOOD R.
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia.
The J. Pediatrics, 1969, 75, 675-684
- 48 - GAZIT E., GOODMAN R., BAT-MIRIAM KATZNELSON M., ROTEM Y.
The wrinkly skin syndrome = a new heritable disorder of connective tissue.
Clinical Genetics, 1973, 4, 186-192
- 49 - GILKES J., SHARVILL D., WELLS R.
The premature ageing syndromes.
Br. J. Derm., 1974, 91, 243-262
- 50 - GILL P., TOOR P.
Cutis laxa. Report of a case.
Indian Pediatrics, 1974, 11, 319-321
- 51 - GOLTZ R., HULT A., GOLDFARB M., GORLIN R.
Cutis laxa. A manifestation of generalized elastolysis.
Arch. Derm., 1965, 92, 373-387
- 52 - GOTH A.
Über Chalodermie (Ketty).
Derm. Wschr. 1937, 104, 426-435
- 53 - GRAF D.
Oertliche erbliche Erschlaffung der Haut.
Wochenschrift für die gesammte Heilkunde (Berlin), 1836, 15, 225-227
- 54 - GRAHAME R., BEIGHTON P.
The physical properties of skin in cutis laxa.
Br. J. Derm., 1971, 84, 326-329
- 55 - GRAY W., SANDBERG L., FOSTER J.
Molecular model for elastin structure and function.
Nature, 1973, 246, 461-466

- 56 - GSCHNAIT R., BRENNER W., KONRAD K., HOLUBAP K., TAPPEINER J.
Non inflammatory dermal elastolysis.
Poster présenté à l' "International Dermatopathology Symposium",
Munich, Germany, 16-18 juin 1978.
- 57 - HAJJAR B., JOYNER E.
Congenital cutis laxa with advanced cardiopulmonary disease.
The J. Pediatrics, 1968, 73, 116-119
- 58 - HALME J., HITTO J., KAHANDÄÄ K.
Protocollagen proline hydroxylase activity in experimental pulmonary
fibrosis rats.
J. lab. clin. Med., 1970, 75, 535-541
- 59 - HANCE A., CRYSTAL R.
The connective tissue of lung.
American Review of Respiratory Disease, 1975, 112, 657-711
- 60 - HARRIS R., HEAPHY M., PERRY H.
Generalized elastolysis (cutis laxa).
The Am. J. Med., 1978, 65, 815-822
- 61 - HASHIMOTO K., KANSAKI T.
Cutis laxa. Ultrastructural and biochemical studies.
Arch. Derm., 1975, 111, 861-873
- 62 - HAYDEN J., TALNER N., KLAUS S.
Cutis laxa associated with pulmonary artery stenosis.
The J. Pediatrics, 1968, 72, 506-509
- 63 - HEYL T., SIMSON I., CRONJE R.
Post-inflammatory cutis laxa and aortitis (acquired systemic elastolysis).
Br. J. Derm., 1971, 85, suppl. 7, 37-43
- 64 - HIDANO A., OHMORI S.
Cutis laxa et elastosis perforans serpiginosa. Discussion d'un pseudo-
xanthome élastique extraordinaire.
In Maladies du tissu élastique cutané, XIIe Congrès de l'Association des
Dermatologues et Syphiligraphes de Langue française. Paris, 1965,
Masson et Cie Ed., 366-370

65 - HULT A., GOLTZ R., MIDTGAARD K.

The dermal elastic fibers in cutis laxa hyperelastica (Ehlers Danlos syndrome) and in cutis laxa (generalized elastolysis).

Acta Derm. Venereol., 1964, 44, 415-420

66 - JABLONSKA St.

Inflammatorische Hautveränderungen, die einer erworbenen Cutis laxa vorausgehen.

Hautarzt, 1966, 17, 341-346

67 - JABLONSKA St.

Communication personnelle, 1977.

68 - JANOFF A.

Mediators of tissue damage in leukocyte lysosomes : further studies on human granulocyte elastase.

Lab. Invest., 1970, 22, 228-236

69 - KAYE C., FISHER D., ESTERLY N.

Cutis laxa, skeletal anomalies and ambiguous genitalia.

Am. J. Dis. Child, 1974, 127, 115-117

70 - KAYE C., FISHER D.

Cutis laxa and associated anomalies.

Birth Defects, 1975, 11, 130-131

71 - KAYE C., ESTERLY N., BOOTH C.

Cutis laxa and lamellar ichthyosis in siblings.

Clinical Genetics, 1976, 9, 508-512

72 - KERL H., BURG G.

Erworbene (postinflammatorische) Dermatochalasis. "Dermatitis herpetiformis Duhring", Zöliakie-Syndrom, Dermatochalasis.

Hautarzt, 1975, 26, 191-196

73 - KETLY L.

Ein Fall von eigenartiger Hautveränderung "Chalodermie" (Schlaffhaut).

Arch. Derm. Syph. (Berlin), 1901, 56, 107-122

- 74 - KLEHR N., HEINE H., SCHAEF G., NASEMAN Th.
 Syntropic von Dermatochalasis und Urticaria pigmentosa als Folge einer Dermatosparaxis endoplasmatica.
 Hautarzt, 1977, 28, 522-534
- 75 - KOBLENZER P., LO PRESTI P.
 Dermatochalasia (Dermatomegaly) and congenital pulmonic stenosis.
 Arch. Derm., 1968, 97, 602-603
- 76 - KOPP W.
 Demonstration zweier Fälle von "Cutis Laxa" (vater und son).
 Münchener Med. Wschr, 1888, 35, 259-260
- 77 - KUOKKANEN K.
 Cutis Laxa
 Acta Derm. (Stockholm), 1971, 51, 315-316
- 78 - LALLY J., GOHEL V., DALINKA M., CORENG S.
 The roentgenographic manifestations of cutis laxa (generalized elastolysis).
 Radiology, 1974, 113, 605-606
- 79 - LANGHOF H., HUNZ J.
 Generalisierte granulomatöse Panarteriitis mit Ichthyosis serpentina symptomatica und Dermatochalasis.
 Arch. Klin. Exp. Derm., 1960, 209, 551-571
- 80 - LE COULANT P., BROUSTET A.
 La maladie de Marfan
 In Maladies du Tissu élastique cutané, XIIe Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, Masson et Cie Ed., 1965, 265-280
- 81 - LEVER W., SCHAUMBURG-LEVER G.
 Histopathology of the skin.
 5th Ed., 1975, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
- 82 - LEWIS E.
 Cutis laxa.
 Proc. Roy. Soc. Med., 1948, 41, 864-865

- 83 - LINARES A., ZARRANZ J., RODRIGUEZ-ALARCON J., DIAZ-PEREZ J.L.
Reversible cutis laxa due to maternal D-Penicillamine treatment.
Lancet, 1979, july 7, p 43
- 84 - Mc CARTHY C., WARIN R., READ A.
Loose skin (cutis laxa) associated with systemic abnormalities.
Arch. Intern. Med., 1965, 115, 62-67
- 85 - Mc KUSICK V.A.
Cutis laxa, in Heritable disorders of connective tissue.
4th Ed, 1972, St Louis, CV Mosby Co, p 372-389
- 86 - MARCHAND B.
Le pouvoir antiélastasique du sérum. Méthode de dosage. Analyse des
résultats dans la mucoviscidose du nourrisson et de l'enfant.
Thèse Médecine Lyon, 1968
- 87 - MARSHALL J., VOGELPOEL L., WEBER H.
Primary elastolysis. Report of a case of cutis laxa with emphysema
and a discussion of some syndromes characterized by elastolysis.
S. Afr. Med. J., 1960, 34, 721-727
- 88 - MARSHALL J., HEYL T., WEBER H.
Postinflammatory elastolysis and cutis laxa. Report of a new variety
of this phenomenon and a discussion of some syndromes characterized
by elastolysis.
S. Afr. Med. J., 1966, 40, 1016-1022
- 89 - MAXWELL E., ESTERLY N.
Cutis laxa.
Am. J. Dis. Child, 1969, 117, 479-482
- 90 - MEHREGAN A., SIONG CHUAN LEE, NABAI H.
Cutis laxa (generalized elastolysis) : a report of four cases with
autopsy findings.
J. Cutan. Pathol., 1978, 5, 116-126
- 91 - MEINE F., GROSS-MAN H., FORMAN W., JACKSON D.
The radiographic findings in congenital cutis laxa
Radiology, 1974, 113, 687-690

- 92 - MENDOZA H.
Cutis laxa.
Revista Española de Pediatría, 1968, 24, 735-740
- 93 - MERTEN D., ROONEY R.
Progressive pulmonary emphysema associated with congenital generalized elastolysis (cutis laxa).
Radiology, 1974, 113, 691-692
- 94 - MONNET P., GAUTHIER J., COLOMB. D.
Cutis laxa à forme généralisée.
Pédiatrie, 1962, 17, 567-570
- 95 - NANKO H., JEPSEN L., SØGAARD H.Z. and H.
Acquired cutis laxa (generalized elastolysis) : light and electron microscopic studies.
Acta Derm., (Stockholm), 1974, 59, 315-324
- 96 - NITISHEN A.
Cutis laxa with bilateral pulmonary emphysema.
Arch. Derm., 1967, 95, 334-336
- 97 - O'BRIEN Mc C.B., GARSON O., BAIKIE A., DOOLEY B.
Multiple congenital skin webbing with cutis laxa.
Br. J. Plast. Surg., 1970, 23, 329-336
- 98 - O'BRIEN J.P.
Is actinic (solar) damage the provoking cause of "post-inflammatory elastolysis and cutis laxa (PECL)" ?
Br. J. Derm., 1976, 95, 105
- 99 - PALOU J., FERRANDIZ C., PEYRI J., PIÑOL J.
Cutis laxa congenita generalizada.
Med. Cut. J. L. A., 1974, 5, 403-408
- 100 - PAPAJIANNIS S.P., SPINA M., GOTTE L.
Sequential degradation and phagocytosis of heterologous elastin.
Arch. Path., 1970, 89, 434-439

101 - PERROT H., SCHMITT D., THIVOLET J.

Pseudo-xanthome élastique : étude ultra-structurale des lésions cutanées.
Lyon Méd., 1974, 232, 153-158

102 - PHILIP A.

Cutis laxa with intrauterine growth retardation and hip dislocation
in a male.

The J. Pediatrics, 1978, 93, 150-151

103 - PIERAGGI-FABRE M. Th., BOUISSOU N.

Réflexions sur le fibroblaste cutané dans le syndrome de Marfan et l'homocystinurie.

Presse Méd., 1971, 79, 1631-1634

104 - PRICE T. , non publié, cité in REED, HOROWITZ, BEIGHTON

Acquired cutis laxa. Primary generalized elastolysis.

Arch. Derm., 1971, 103, 661-669

105 - RAMOS E SILVA J.

Erythema multiforme infantum sui-generis seguido de elastólise e de cutis laxa, como blefarocãlase.

Dermatologica Ibero Latino Americana, 1969, 14, 39

106 - RASPI M.

Di un caso di "cutis laxa".

Riv. Clin. Pediat., 1927, 25, 648-660

107 - REED W., HOROWITZ R., BEIGHTON P.

Acquired cutis laxa. Primary generalized elastolysis.

Arch. Derm., 1971, 103, 661-669

108 - REISNER S., SEELINFREUD M., BEN-BASSAT M.

Cutis laxa associated with severe intrauterine growth retardation and congenital dislocation on the hip.

Acta Paediat. Scand., 1971, 60, 357-360

109 - ROBERT L.

Vie et mort du tissu élastique.

Gaz. Méd., 1976, 83, 1019-1030

- 110 - ROBINSON H., ELLIS F.
Cutis laxa.
Arch. Derm., 1968, 77, 656-668
- 111 - RONCHESE F.
Cutis laxa.(Dermatomegaly).
Arch. Derm., 1959, 80, 369
- 112 - ROOK A., WILKINSON D., EBLING F.
Textbook of Dermatology.
3e Ed., 1979, Oxford, Blackwell Scientific Publications.
- 113 - ROSS C.
Generalized folded skin with underlying lipomatous nevus : "The Michelin Tyre Baby".
Arch. Derm., 1969, 100, 320-323
- 114 - ROSS C.
Generalized folded skin with underlying lipomatous nevus : "The Michelin Tyre Baby".
Arch. Derm., 1972, 106, 766
- 115 - ROSS R.
The elastic fiber. A review.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 1973, 21, 199-208
- 116 - ROSSBACH M.
Ein merkwürdiger Fall von greisenhafter Veränderung der allgemeinen Körperdecke bei einem achtzehnjährigen Jüngling.
Deutsch Arch. Klin. Med., 1884, 36, 197-203
- 117 - ROSSI G.
Di un caso di dermomegalia del Concetti (cutis laxa).
Riv. Clin. Pediat., 1928, 26, 137-144
- 118 - SANDBERG L., BRUENGER E., CLEARY E.
Tropoelastin purification : improvements using enzyme inhibitors.
Anal. Biochem., 1975, 64, 249-254

- 119 - SAYERS P., GOLTZ R., MOTTAZ J.
Pulmonary elastic tissue in generalized elastolysis (cutis laxa) and Marfan's syndrome. A light and electron microscopic study.
J. of Invest. Derm., 1975, 65, 451-457
- 120 - SCHREIBER M., TILLEY J.
Cutis laxa.
Arch. Derm., 1961, 84, 266-272
- 121 - SCOTT M., KAUH Y., LUSCOMBE H.
Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma.
Arch. Derm., 1976, 112, 853-855
- 122 - SESTAK Z.
Ehlers Danlos syndrome and cutis laxa : an account of families in the Oxford area.
Ann. Hum. Genet., 1962, 25, 313-321
- 123 - SHAH B., SINDHUR C., JAMES M.
Cutis laxa.
Indian J. Derm., 1968, 34, 152-157
- 124 - SHARMA P.
A case of dermatolysis.
Indian Med. Gazette, 1932, 199-200
- 125 - SHELLEY W., GRAY WOOD M.
Wrinkles due to idiopathic loss of mid-dermal elastic tissue.
Br. J. Derm., 1977, 97, 441-445
- 126 - SHIELDS G., COULSON W., KIMBALL D., CARNES W., CARTWRIGHT G., WINTROBE M.
Studies on copper metabolism. Cardio-vascular lesions in copper-deficient swine.
Am. J. Path., 1962, 41, 603-621
- 127 - SIEGMUND H.
Über das sog. Oedema lymphangiectaticum.
Zentralblatt für allgemeine Pathologic and pathologische Anatomie, 1938, 70, 243-247

- 128 - SIEMENS H., EINDHOVEN C.
 Über chالasis cutis universalis congenita und über skundäre chالasis cutis bei cutis elastica.
 Arch. Derm. Syph. (Berlin), 1942, 183, 135-141
- 129 - SOLOMON L., VIRTUE C.
 The biology of cutaneous aging.
 International Journal of Dermatology, 1975, 14, 172-181
- 130 - SOUQUES A., CHARCOT J.
 Géromorphisme cutané.
 Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1891, 4, 169-178
- 131 - TALBOT F.
 Metabolism study of a case simulating premature senility.
 Monatsschrift für Kinderheilkunde, 1923, 25, 643-646
- 132 - THANING O., BEIGHTON P.
 Alimentary bleeding in cutis laxa of late onset.
 S. Afr. Med. J., 1972, 46, 928-930
- 133 - THIERS H., MOULIN G., BRUNE J., DEMILLY J., VALIGNAT P.
 Cutis laxa et emphysème pulmonaire (élastolyse diffuse acquise).
 Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1970, 77, 351-352
- 134 - TSUJI T.
 Loss of dermal elastic tissue in solar elastosis.
 Arch. Derm., 1980, 116, 474-475
- 135 - TSUJI T.
 Elastic fibers in the dermal papilla Scanning and transmission electron microscopic studies.
 Br. J. Derm., 1980, 102, 413-417
- 136 - UITTO J., LICHTENSTEIN J.
 Defects in the biochemistry of collagen in diseases of connective tissue.
 The J. Invest. Derm., 1976, 66, 59-79

137 - UITTO J.

Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases.

The J. Invest. Derm., 1979, 72, 1-10

138 - VAGLIO R.

Un caso di cutis laxa.

La Pediatria, 1923, 31, 321-323

139 - VARADI D.

Studies on the chemistry and fine structure of elastic fibers from normal adult skin.

The J. Invest. Derm., 1972, 59, 238-245

140 - VARIOT, CAILLIAU

Peau ridée sénile chez un enfant de deux ans. Agénésie des réseaux élastiques du derme.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1919, 989-994

141 - VERGER P., SOURREIL P., GUILLARD J., Mme BEYLOT

Cutis Laxa et gérodermie dystrophique infantile avec syndrome polymalformatif.

La Revue de Pédiatrie, 1969, 2, 87-89

142 - VERHAGEN A., WOERDEMAN M.

Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa.

Br. J. Derm., 1975, 92, 183-190

143 - VISSIAN L., PALLIES J., WOILLARD M., CHAMBAN P.

Anétodermie diffuse de Pellizzari et élastases.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1974, 81, 602-605

144 - WAGSCHAL D.

Cutis laxa et élastolyse diffuse.

Thèse Médecine Lyon 1972

145 - WAGSTAFF L., FIRTH J., LEVIN S.

Vascular abnormalities in congenital generalized elastolysis (cutis laxa) : report of a case.

S.A. Med. J., 1970, 44, 1125-1127

- 146 - WANDERER A., ELLIS E., GOLTZ R., COTTON E.
Tracheobronchiomegaly and acquired cutis laxa in a child.
Pediatrics, 1969, 44, 709-715
- 147 - WARIN R.
Cutis laxa with urticaria and purpura.
Brit. J. Derm., 1955, 68, 209-210
- 148 - WEIR K., JOFFE H., BLAUFUSS A., BEIGHTON P.
Cardiovascular abnormalities in cutis laxa.
Eur. J. Cardiol., 1977, 5, 255-261
- 149 - WIGLEY J.
Dermatolysis (cutis laxa).
Proc. Roy. Soc. Med., 1943, 36, 294-295
- 150 - WILSCH L., SCHMID G., HANEKE E.
Spätmanifeste dermatochalasis.
Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 1451-1454
- 151 - WOLPERS C.
Zur elektronenmikroskopische Darstellung elastischer Gewebselemente.
Klin. Wochenschr, 1944, 23, 169

TABLE DES MATIERES

-+-+--+--+--+--+--+

	Pages
<u>CHAPITRE 1</u>	
- Définition - Introduction	1
<u>CHAPITRE 2</u>	
- Historique	3
<u>CHAPITRE 3</u>	
- Biochimie du tissu élastique normal	5
<u>CHAPITRE 4</u>	
- Les trois observations personnelles	16
<u>CHAPITRE 5</u>	
- Revue de la littérature : l'élastolyse diffuse	36
1/ Etiologie	37
. fréquence	38
. race	39
. âge de début	39
. sexe	39
. génétique	43
. circonstances déclenchantes	48
2/ Etude clinique	49
. les manifestations cutanées : la cutis laxa	50
. les manifestations viscérales	54
- l'appareil respiratoire	54
- les manifestations cardio-vasculaires	55
- les manifestations digestives	57
- l'atteinte des parois	58
- l'atteinte uro-génitale	58
- l'appareil loco-moteur	59
- l'atteinte endocrinienne	60
- les manifestations oculaires	60
- le développement psychique	60

. l'évolution	63
. le traitement	68
. les formes frontières	71
. le diagnostic différentiel	74
- les autres maladies diffuses du tissu conjonctif	76
+ les autres dysplasies héréditaires du tissu conjonctif	76
= le syndrome d'Ehlers-Danlos	76
= le pseudo-xanthome élastique	77
= la maladie de Marfan	78
+ l'élastose actinique	80
+ la peau sénile	81
- les atrophies cutanées	82
+ les atrophies maculeuses primitives ou anétodermies	82
+ les atrophies maculeuses secondaires	83
+ "l'élastolyse post-inflammatoire et cutis laxa"	84
+ la dermohypodermite granulomateuse chronique atrophiante	85
+ les géromorphismes	85
- le lépréchaunisme	86
- le syndrome du "bébé Michelin"	86
- le syndrome de la peau ridée	87
- le diagnostic des cutis laxa localisées avec :	88
+ le blépharochalasis	88
+ la maladie de Recklinghausen	89
+ la cutis verticis gyrata	89
3/ Etude anatomique	91
4/ Pathogénie	96

<u>CONCLUSIONS</u>	104
--------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	107
----------------------	-----

